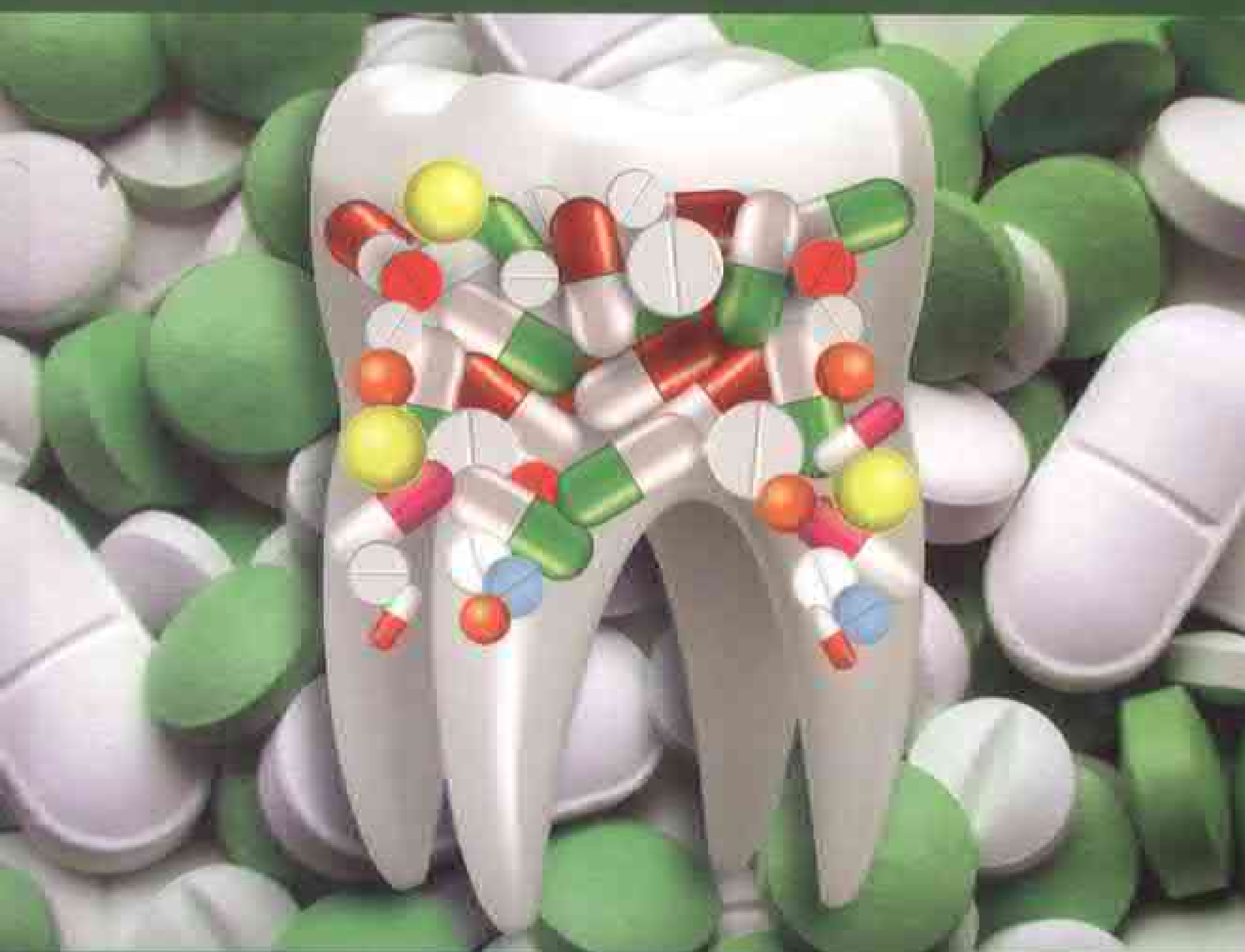
V. GONCIAR, M. NECHIFOR, E. CHEPTEA, C. SCUTARI

FARMACOLOGIE

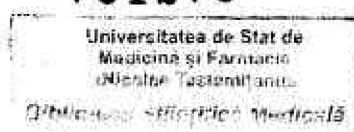


CHIȘINĂU 2015

MINISTERUL SĂNĂTĂŢII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIŢANU

Veaceslav GONCIAR, Mihai NECHIFOR,
Eduard CHEPTEA, Corina SCUTARI

FARMACOLOGIE



Chişinău, 2015

CZU 615(075.8)
F 23

Aprobat de Consiliul metodic central al USMF
***Nicolae Testemițanu* cu nr. 3 din 18.02.2015**

Autori:

Veaceslav Gonciar – profesor universitar, şef catedră Farmacologie şi farmacie clinică.

Mihai Nechifor – profesor universitar, şeful disciplinei Farmacologie la Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa", Iaşi, România.

Eduard Cheptea – conferenţiar universitar, catedra Farmacologie şi farmacie clinică.

Corina Scutari – conferenţiar universitar, catedra Farmacologie şi farmacie clinică.

Recenzenţi:

Victor Ghicavîi – Om emerit în ştiinţe, doctor habilitat în ştiinţe medicale, Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova, profesor universitar, membru corespondent al AŞM, şef catedră Farmacologie şi Farmacologie clinică.

Valeriu Burlacu – doctor în ştiinţe medicale, profesor universitar, catedra Stomatologie Terapeutică FEC.

Sponsori:

- **Clinica stomatologică „CERADENT" SRL,**
- **Clinica stomatologică „Fala-Dental" SRL,**
- **Policlinica Stomatologică Republicană IMSP,**
- **KRKA D.D.NOVO MESTO (SLOVENIA), Reprezentanţa în Moldova**
- **„VICONSTRUCȚIA" SA**
- **„TEHOPTIMED" SA**

Manualul este destinat studenţilor anului III, Facultatea stomatologie şi este elaborat în conformitate cu programa de studii la farmacologie.

Descrierea CIP a Camerei Naţionale a Cărţii

Farmacologie / Veaceslav Gonciar, Mihai Nechifor, Eduard Cheptea [et al.] ; IP Univ. de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu". – Chişinău : S. n., 2015 (Tipografia AŞM). – 580 p.

300 ex.

ISBN 978-9975-62-386-5.

615(075.8)
F 23

ISBN 978-9975-62-386-5



Manualul omagial de Farmacologie este dedicat aniversării a 70 ani de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu" și reprezintă un semn de recunoștință pentru dăruirea sa voluntară în slujba comunității, Domnului Ion Ababii, rector al USMF „Nicolae Testemițanu", dar și gratitudine adusă colectivului ei de excepție.

La ceas aniversar, când pășește pragul spre al optulea deceniu de activitate, colectivul catedrei Farmacologie și farmacie clinică urează colaboratorilor IP USMF „Nicolae Testemițanu" sănătate, prosperitate, activitate didactică și științifică rodnică mulți ani înainte!

CUPRINS

FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE CU ACȚIUNE ASUPRA FUNCȚIEI ORGANELOR ȘI SISTEMELOR EFECTOARE

PREFAȚĂ

Actualmente este unanim acceptată de către medicii și stomatologii practicieni ideea că o farmacoterapie rațională și eficientă este imposibilă fără cunoașterea profundă a farmacologiei.

Conform datelor statistice ale OMS, circa 80% din bolnavi după vizita medicului utilizează medicamente, ca una din cea mai universală metodă de tratament. Efectuarea unui tratament rațional, necesită cunoștințe fundamentale în domeniul farmacodinamiei, farmacocineticii și farmacotoxicologiei. În viața cotidiană, fiecare stomatolog poate să se confrunte cu stări urgente, care necesită cunoștințe profunde în domeniul farmacoterapiei, în caz contrar, situația se poate agrava. Medicul stomatolog trebuie să posede un anumit nivel de viziune medicală, care să ofere posibilitatea de a stabili diagnosticul și de a oferi ajutor consultativ calificat. Stabilirea corectă a diagnosticului contribuie la selectarea direcțiilor principale ale farmacoterapiei eficiente și inofensive.

În acest manual sunt prezentate, în primul rând, noțiunile de bază în farmacologie - noțiuni de farmacocinetică și farmacodinamie, apoi principalele clase de substanțe medicamentoase, indicațiile, reacțiile adverse și contraindicațiile acestora.

S-a urmărit, însă și abordarea acestor noțiuni în funcție de specificul activității medicale, întrucât în stomatologie se utilizează preponderent unele categorii de medicamente – anestezice locale și generale, analgezice, antiinflamatoare, antibiotice, antivirale, antifungice, antiseptice și dezinfectante - s-a realizat o prezentare accentuată a particularităților acestora. Întrucât la nivelul cavității bucale se întâlnesc adesea reacții adverse produse de o serie de medicamente administrate cronic, s-a avut în vedere menționarea acestora, astfel, încât viitorul practician să le cunoască, să le poată identifica și eventual trata.

Manualul este destinat studenților facultății de Stomatologie, dar și medicilor stomatologi, îndeosebi, tinerilor practicieni, constituind o reală sursă de informație în problemele legate de utilizarea medicamentelor în afecțiunile dentare. Întrucât stomatologul tratează adesea pacienți care primesc medicație cronică pentru diverse afecțiuni, s-a avut în vedere precizarea măsurilor de precauție necesare în astfel de situații. Nu în ultimul rând, medicul stomatolog se confruntă cu urgențe medicale sau urgențe stomatologice. Din aceste considerente, este necesară cunoașterea și înțelegerea acțiunii medicamentelor asupra organismului ca un întreg, astfel încât să se poată aplica tratamentul cel mai adecvat și eficient.

Considerăm, că manualul realizat de colectivul menţionat anterior are calităţile necesare pentru pregătirea studenţilor facultăţii Stomatologie. Actualul manual va servi un suport trainic în însuşirea şi aprofundarea cunoştinţelor în domeniul farmacologiei. El va contribui la unificarea predării disciplinei, evaluarea obiectivă a cunoştinţelor studenţilor şi la majorarea eficienţei procesului pedagogic.

Autorii

FARMACOLOGIA GENERALĂ

INTRODUCERE

Farmacologia (*grec.: pharmacon – medicament, toxic; logos – știință*) este știința, care studiază interacțiunile dintre medicamente și organism și consecințele acestor interacțiuni. În aspect aplicativ, fiind disciplină medicală, farmacologia descrie principiile clasificării, efectele principale ale substanțelor medicamentoase, mecanismul manifestării lor, indicațiile și contraindicațiile pentru administrare, reacțiile adverse etc.

În temei farmacologia studiază substanțele medicamentoase utilizate în tratamentul și profilaxia diferitor maladii și stări patologice. Una din sarcinile de bază ale farmacologiei constă în căutarea substanțelor medicamentoase noi eficiente și inofensive și introducerea lor în practica medicală. Interacțiunile dintre medicamente și sistemele biologice se realizează după legi generale, obiective și comune.

Medicamentele, conform definiției O.M.S., sunt substanțe (produse) ce pot preveni, ameliora sau vindeca boala; precum și substanțe folosite în scop diagnostic (ex. Substanțe radioopace).

Convențional, farmacologia poate fi divizată astfel:

Farmacografia (receptura generală) descrie regulile generale de prescriere a medicamentelor, în scopul folosirii lor raționale.

Farmacologia fundamentală (*basic*), care, la rândul său, include:

a. **Farmacologie generală** cu farmacocinetică și farmacodinamie, interacțiuni medicamentoase, reacții adverse.

b. **Farmacologie specială (grupele de medicamente).**

Farmacologie clinică. Farmacologia clinică reprezintă etapa de evaluare clinică a unui medicament care a trecut examenul evaluărilor experimentale pe animale, se execută pe voluntari sănătoși sau pe bolnavi, respectându-se anumite principii etice.

Scopul și sarcinile de bază ale farmacografiei nu sunt expuse în manualul dat, întrucât au fost expuse în „Manual de receptură", ediția a III-a, autori C. Matcovschi și al., Chișinău, 2000.

NOȚIUNI FUNDAMENTALE DESPRE MEDICAMENT ȘI EFECTUL FARMACOLOGIC

Organizația Mondială a Sănătății (O.M.S) a dat pentru medicament mai multe definiții, una dintre acestea fiind următoarea: medicamentele sunt substanțe sau

amestecuri de substanţe biologic active, care potrivit datelor ştiinţelor medicale, atunci când sunt folosite conform regulilor permit:

- recunoaşterea, prevenirea, îndepărtarea sau atenuarea unor simptome patologice;
- identificarea sau influenţarea structurilor unor organe, a unor funcţii organice sau a comportamentului, în măsura în care toate acestea servesc unui scop medical în medicina umană sau veterinară.

Prin *toxic* sau *otravă* se înţelege orice substanţă concepută sau aleasă în scopul de a cauza tulburări funcţionale, leziuni organice sau moartea organismului cu care vine în contact.

Clasificarea medicamentelor se face după diferite criterii. Clasificarea ATC (care utilizează criteriile anatomic, terapeutic, chimic) stă la baza farmacologiei, fiind utilizată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii şi adoptată de România în 1992. Medicamentele se clasifică în acest sistem, utilizând criteriile amintite, în ordinea importanţei.

Medicamentele tipizate se pot caracteriza prin 3 denumiri:

- *denumirea comună internaţională (D.C.I.)* - adoptată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii, oficializată de Farmacopee;
- *denumirea comercială* - este numele depus de firma producătoare, protejat de legislaţia internaţională privind drepturile de autor;
- *denumirea chimică* - corespunzătoare formulei chimice, conform normelor IUPAC (International Union of Pure and applied Chemistry).

Capitolul I. FARMACOCINETICA GENERALĂ

Farmacocinetica (*grec. pharmacon – medicament, kineo – mişcare*) studiază legităţile, modificările cantitative şi calitative pe care le suferă medicamentul şi/sau metaboliţii acestuia, în procesele de absorbţie, distribuţie, metabolizare şi epurare a medicamentelor sau, cu alte cuvinte, ce face organismul cu medicamentul. Secvenţele fundamentale ale farmacocineticii sunt prezentate în figura 1.

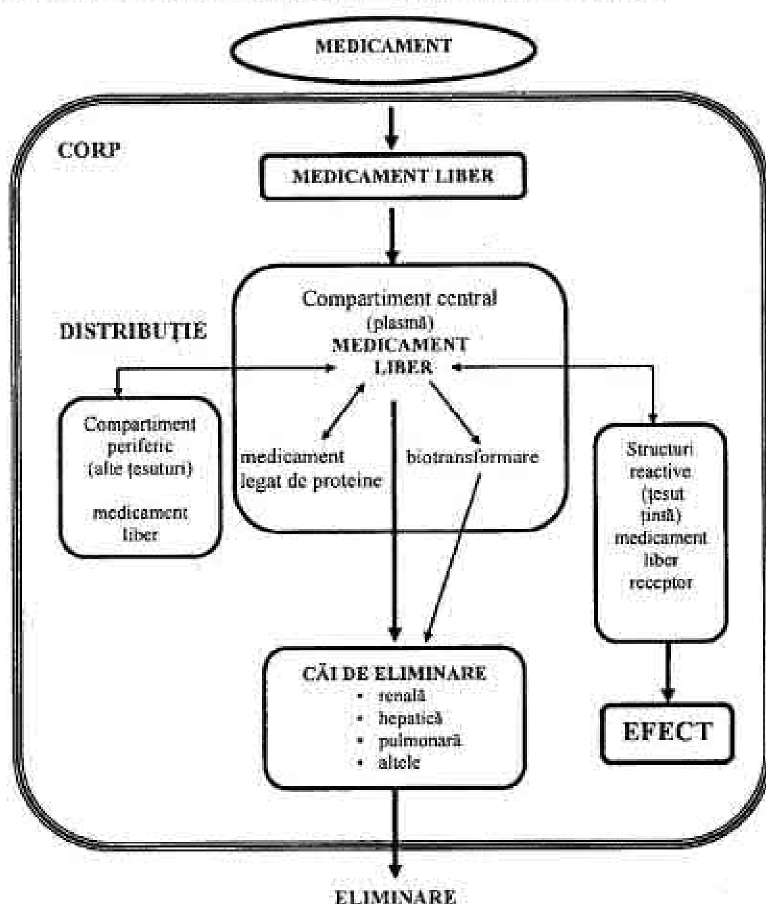


Fig. 1. *Reprezentarea schematică a secvenţelor farmacocinetice*

1.1. Pasajul medicamentelor prin membranele biologice

În cadrul proceselor farmacocinetice, substanţele medicamentoase sunt obligate să penetreze diferite membrane biologice (mucoasa tubului digestiv, peretele

capilarelor, bariera hematoencefalică, placenta, epiteliul glandelor mamare, pielea şi al.).

Membrana celulară, bariera biologică comună în calea tuturor medicamentelor, este alcătuită dintr-un strat bimolecular de fosfolipide. Lanţurile de carbon ale acestora sunt orientate spre interior, iar capătul polar – către cele două suprafeţe. În stratul fosfolipidic sunt înglobate proteine, care pot servi drept transportatori. Membranele celulare sunt traversate de pori umpluţi cu apă (canalele apoase), care permit trecerea numai a moleculelor hidrosolubile mici. Stratul bimolecular fosfolipidic împreună cu proteinele globulare şi glicoproteinele mărginesc canalele apoase, prin care trece apa şi preparatele medicamentoase hidrosolubile.

Suprafeţele membranelor, pereţii canalelor apoase poartă încărcătură electrică, care împiedică filtrarea moleculelor ionizate (fig. 2).

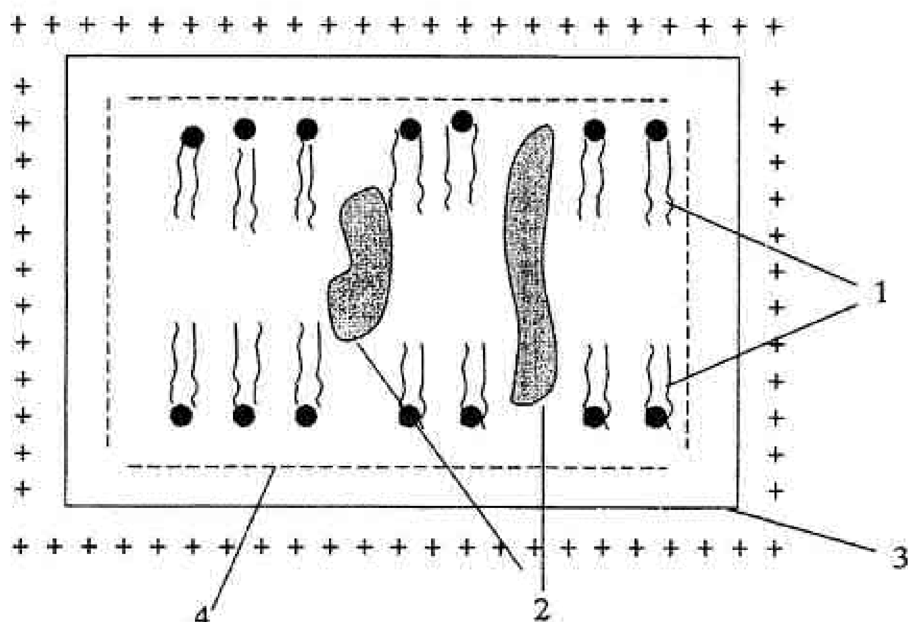


Fig. 2. *Reprezentarea schematică a structurii membranei biologice: 1. Strat bimolecular fosfolipidic; 2. Proteine globulare şi glicoproteine; 3. Canale apoase; 4. Sarcina electrică.*

Factorii ce intervin la transferul substanţelor medicamentoase prin membranele biologice

Traversarea membranelor biologice depinde de factori:

- ce ţin de medicament;
- ce depind de membrana traversată;
- ce depind de mediul de pe cele două feţe ale membranei.

Factorii ce ţin de medicament sunt reprezentaţi prin:

- dimensiunea moleculelor (cu cât moleculele sunt mai mici, cu atât traversează mai uşor şi mai rapid membranele biologice);
- constanta de disociere (p ka) şi gradul de ionizare (substanţele nedisociate

trec mai ușor, iar cele disociate, reprezentând de altfel majoritatea medicamentelor – mai greu, deoarece ionii se acoperă cu dipoli de apă, ceea ce îngreuiază traversarea membranelor);
- solubilitatea substanței: trec mai ușor prin membrane substanțele medicamentoase liposolubile. Cele hidrosolubile și neutre se filtrează prin porii (canalele apoase) membranei conform gradientului de concentrație, până la nivelarea concentrației pe ambele suprafețe ale acesteia;
- coeficientul de partiție lipide/apă (cu cât coeficientul este mai mare, cu atât moleculele traversează mai ușor membranele).

Factorii ce depind de membrană sunt reprezentați prin:
- tipul membranei;
- sistemele membranare de transport activ;
- starea fiziologică sau patologică a membranelor.

Tabelul 1

Principalii factori care pot modifica absorbția medicamentelor

Factori favorizanți ai absorbției	*Factori care îngreuiază absorbția*
– Soluția apoasă – Concentrația mare – Circulația bogată la locul absorbției – Suprafața mare de absorbție (plămâni, intestin)	– Soluția uleioasă, suspensia, forma solidă – Diluția mare – Circulația săracă la locul absorbției – Suprafața limitată de absorbție

(După V. Stroescu – „Bazele farmacologice ale practicii medicale" ed. VI-a, 1998, pag. 19).

Factorii ce depind de mediul de pe cele două fețe ale membranelor:
– pH-ul mediului;
– vascularizarea și debitul circulator local.

În condițiile unui pH normal al mediului intern, puțin peste 7, medicamentele slab acide (pH <7) ca și cele bazice (pH>7) se găsesc preponderent sub formă neionizată, capabile să traverseze cu ușurință membranele biologice. Creșterea pH-ului mediului (alcalinizarea) majorează proporția formei ionizate pentru medicamentele acide, iar scăderea pH-ului mediului (acidifierea) crește proporția formei ionizate pentru medicamentele alcaline. În ambele cazuri, capacitatea de traversare a membranelor de către medicamente diminuă.

Valorile diferite ale pH-ului pe cele două fețe ale membranelor biologice determină o distribuție inegală a moleculelor de medicament.

Tipurile de transfer prin membranele biologice

Penetrarea barierelor biologice de către substanțele medicamentoase se desfășoară prin următoarele:
1) Difuziune pasivă;
2) Pasaj prin intermediul unui sistem transportator;
3) Endocitoză (pinocitoză) și exocitoză.

Difuziune pasivă. Se cunosc două tipuri de difuziune pasivă: filtrare și transfer

simplu. *Filtrarea* se efectuează la nivelul porilor membranei. Aceasta are loc pentru preparatele hidrosolubile, în sensul gradientului de concentrație și diferenței de presiune hidrostatică și osmotică, până la anularea diferenței. *Transferul simplu* se realizează la nivelul structurilor lipoproteice membranare, pentru agenții farmacologici liposolubili, nedisociați și are loc în sensul gradientului de concentrație.

Pasajul prin intermediul unui sistem transportor. Pasajul membranar al medicamentelor prin intermediul unui sistem transportor se realizează prin două modalități:

— transport activ,
— difuziune facilitată.

Transportul activ se caracterizează prin:

— existența unui transportor membranar;
— transport împotriva gradientului de concentrație;
— consum de energie (fiind deci dependent de procesele metabolice furnizatoare de energie).

Transportorul membranar este în general o structură proteică, specializată, ce fixează specific substanța medicamentoasă pe o față a membranei și o transportă prin grosimea membranei, către fața opusă.

Dacă două sau mai multe medicamente transportate de același transportor sunt administrate concomitent, apare o competiție pentru situsurile de fixare, deci se va produce o limitare a trecerii membranare a fiecăruia dintre medicamente. Transportorul circulă prin membrană sub formă legată într-o direcție și sub formă liberă în direcția opusă, în cadrul unui proces ciclic. Prin transport activ trec substanțele polare, disociate și ionice.

Difuziunea facilitată presupune un transport membranar efectuat de transportori specializați, însă nu împotriva, dar în sensul gradientului de concentrație și fără consum de energie.

Endocitoza (pinocitoza) și exocitoza reprezintă o altă variantă de realizare a pasajului membranar. Prin *endocitoză* sunt introduse în celulă particule care, din cauza dimensiunii lor mari, nu au altă posibilitate de a străbate membrana celulară. Astfel de particule sunt cantonate (temporar instalate) într-o invaginație membranară, transformată ulterior în veziculă, organit care eliberează conținutul în citosol.

Procesul invers, ***exocitoza***, reprezintă modalitatea de secreție a unor structuri sintetizate în celulă și depozitate în vezicule. În anumite condiții, veziculele fuzionează cu membranele celulare și evacuează conținutul în spațiul extracelular. Este cazul eliberării unor biomediatori, hormoni, secreții ale glandelor exocrine.

1.2. Absorbția medicamentelor

Totalitatea proceselor prin care substanțele medicamentoase sunt deplasate de la nivelul căii de administrare în sânge se include în noțiunea de ***absorbție***. Amplitudinea absorbției depinde de următorii factori:

a) caracteristicile formei farmaceutice;
b) proprietățile fizico-chimice ale substanței medicamentoase și concentrația

acesteia (solubilitatea, mărimea particulelor, valența, gradul de disociere);

c) circumstanțe dependente de organism (permeabilitatea membranelor biologice, suprafața de absorbție, timpul de contact, variațiile pH-ului, vascularizația locală etc.);

d) starea funcțională a organismului:

- fiziologică (vârsta, nutriția, sarcina, lactația, activitatea fizică, bioritmurile);
- patologică (afecțiuni gastrointestinale, cardiovasculare, hepatice, metabolice, genetice etc.);

e) asocierea cu alte substanțe medicamentoase (interacțiuni directe, interacțiuni indirecte).

Absorbția substanțelor medicamentoase se realizează diferit în funcție de calea de administrare a acestora.

1.3. Căile de administrare

Căile de administrare sunt interne, externe și parenterale (tabelul 2).

Tabelul 2

Formele farmaceutice și căile corespunzătoare de administrare ale medicamentelor

Cale de administrare		***Structura traversată***	***Tip de forme farmaceutice***
Internă	**orală**	membrana mucoasă a tractului gastrointestinal	preparate lichide (soluții și suspensii), preparate solide (pulberi, pilule, cașete, comprimate, capsule)
	sublinguală	membrana mucoasă	comprimate
	bucală	membrana mucoasă	comprimate bucale (pastile)
	rectală	membrana mucoasă	supozitoare, unguente, lichide
Externă	**nazală**	membrana mucoasă	picături, suspensii
	inhalatorie	membrana mucoasă a aparatului respirator superior și inferior, epiteliul alveolar	aerosoli inhalatori, fumuri, gaze, vapori
	conjunctivală	conjunctiva și epiteliul cornean	picături, unguente, lamele
	auriculară	conductul auditiv	soluții apoase, soluții glicerinate, unguente, pulberi, otoconuri
	cutanată	epiteliul keratinizat	unguente, loțiuni, creme, paste, linimente, pulberi, coloranți
	vaginală	membrana mucoasă	supozitoare vaginale, creme
	uretrală	membrana mucoasă	bujiuri
	colonică	membrana mucoasă	clisme

Continuare tabelul 2

Parenterală	**injectabil subcutanat**	endoteliul capilarelor sanguine şi limfatice	soluţii şi suspensii
	injectabil intramuscular	endoteliul capilarelor sanguine şi limfatice	soluţii şi suspensii
	injectabil intravenos	---	soluţii
	injectabil intraarterial	---	soluţii
	injectabil intratecal	---	soluţii
	injectabil intraosos	---	soluţii
	injectabil intrasternal	---	soluţii

Căile enterale (interne) de administrare

Calea orală

Administrarea medicamentelor pe cale orală reprezintă modalitatea cea mai frecvent utilizată, datorită comodităţii şi posibilităţii de autoadministrare. Absorbţia medicamentelor după administrarea orală poate avea loc la nivelul stomacului, intestinului subţire şi intestinului gros.

Participarea stomacului în procesul de absorbţie a medicamentelor este modestă şi se realizează prin difuziune simplă (rareori prin transport activ) pentru medicamentele slab acide. Aciditatea gastrică poate altera structura chimică a unor medicamente, acestea devenind ineficiente după administrarea orală (unele peniciline, medicamente cu structură polipeptidică etc.).

Un rol deosebit în absorbţia digestivă a medicamentelor revine intestinului subţire, mucoasa căruia e adaptată prin realizarea acestei funcţii. Datorită prezenţei vililor, microvililor şi vilozităţilor submucoasei, suprafaţa epiteliului intestinal este mult mărită, atingând aproximativ 200 m^2. Pe măsura înaintării de la flexura duodeno-jejunală spre valva ileo-cecală suprafaţa mucoasei descreşte progresiv. În segmentul intestinal se absorb, de regulă, medicamentele cu structură bazică, deoarece la pH-ul alcalin al mediului ele se menţin în formă nedisociată. Absorbţia intestinală rămâne semnificativă chiar dacă numai 0,01% din doza administrată rămâne nedisociată.

Mucoasa intestinului gros (colon, sigmoid şi rect) oferă o suprafaţă de absorbţie mult mai redusă, ea reprezentând o zonă de rezervă pentru captarea medicamentelor. La acest nivel se absorb apa, substanţele hidro- sau liposolubile şi alte substanţe neabsorbite la nivelul intestinului subţire.

Absorbţia după administrarea orală a medicamentelor poate fi influenţată de o serie de factori fiziologici, factori patologici, precum şi de asocierea cu alte medicamente sau cu alimente.

Factorii fiziologici pot fi locali (variații ale pH-ului gastric sau intestinal, variații ale motilității gastrointestinale cu consecințe asupra timpului de contact medicament – mucoasă etc.) sau reprezentați de efectele primului pasaj. Primul pasaj intestinal constă în biotransformarea unor medicamente sub acțiunea unor enzime din peretele intestinal (ex. clorpromazina); primul pasaj hepatic constă în biotransformarea enzimatică a medicamentelor aduse de vena portă la ficat, iar primul pasaj pulmonar constă în biotransformarea medicamentelor sub acțiunea enzimelor din țesutul pulmonar. Tot factori fiziologici sunt: starea de gravitate (caracterizată prin hiposecreție gastrică și hipomotilitate digestivă), vârstele extreme (nou-născut – lipsa acidității gastrice; vârsta înaintată – hiposecreție cu hipoaciditate, hipomotilitate digestivă, diminuarea sistemelor transportoare).

Factorii patologici locali sau sistemici (febră, insuficiență cardiacă) diminuă, de asemenea, prin mecanisme diferite absorbția digestivă.

Asocierea altor medicamente (prin modificarea pH-ului digestiv, a motilității digestive, formare de compuși insolubili, competiția pentru mecanismele transportoare etc.) sau chiar alimente pot întârzia absorbția și motilitatea digestivă, pot modifica pH-ul, fapt ce influențează, de asemenea, absorbția medicamentelor administrate intern.

Calea orală este folosită atât pentru acțiunea locală a medicamentelor la nivelul tubului digestiv (antiacide, antiparazitare etc.), cât și pentru acțiunea generală (sistemică).

Pentru administrarea medicamentelor pe cale orală sunt caracteristice unele avantaje, precum și dezavantaje (Aurelia Nicoleta Cristea, 1999).

Avantajele căii orale de administrare a medicamentelor:

- Reprezintă cale naturală, fiziologică de aport cu o autoadministrare comodă a medicamentelor.
- Poate fi utilă, mai ales, pentru administrări repetate și tratament de întreținere, precum și pentru medicamente cu efect retard.
- Poate fi locul activizării unor substanțe medicamentoase, de exemplu: uleiul de ricin inactiv este transformat prin intermediul lipazei pancreatice în acid ricinoleic, activ pe chemoreceptorii intestinali, având astfel acțiune purgativă.
- Substanțele cu acțiune iritantă asupra mucoasei gastrice se pot administra „pe stomacul plin" (după masă), asociate cu mucilagii sau în forme farmaceutice enterosolubile.
- Substanțele cu gust sau miros neplăcut se pot incorpora în forme farmaceutice orale sau pot fi transformate în esteri.

Dezavantajele căii orale de administrare a medicamentelor:

- Latența (debitul acțiunii) este relativ mare și, deci, nu reprezintă o cale pentru urgențele medicale.
- Biodisponibilitatea este mai mică decât la administrarea parenterală, pentru că absorbția depinde de foarte mulți factori și poate fi uneori incompletă și variabilă. De aceea uneori dozele administrate per os sunt cu mult mai mari decât cele injectabile.

- ❑ Biodisponibilitatea este în mod particular influențată negativ de efectele primului pasaj intestinal (biotransformarea de către enzimele peretelui intestinal și bacteriile intestinale) și hepatic (biotransformarea de către sistemele enzimatice hepatice).
- ❑ Viteza absorbției intestinale este influențată și limitată de timpul de golire a stomacului.
- ❑ Absorbția este dependentă de funcționalitatea tractului gastrointestinal.
- ❑ Este inutilizabilă la bolnavii inconștienți (în comă), cu stare de vomă, în crize convulsive și la sugari.
- ❑ Calea orală nu se utilizează pentru substanțele medicamentoase:
  - care nu se absorb digestiv (de exemplu: streptomicină);
  - inactive în mediu acid (de exemplu: penicilina G);
  - inactivate de enzimele proteolitice (medicamente cu structură polipeptidică, precum: heparina, insulina, hormonul adrenocorticotrop);
  - inactivate în ficat mai mult de 50-70% prin efectul primului pasaj hepatic (de exemplu: hormonii steroizi).

Administrarea sublinguală reprezintă modalitatea optimă de administrare pentru medicamentele cu liposolubilitate mare și active în doze mici, sub formă de soluție sau comprimate sublinguale de dimensiuni mici. Mucoasa sublinguală este bine vascularizată și drenează sângele în sistemul venos cefalic, iar apoi în vena cavă superioară, ocolind filtrul hepatic și efectul primului pasaj hepatic. Administrarea sublinguală poate fi considerată cale de urgență în crizele de angină pectorală, astm bronșic, hipertensiune arterială paroxistică etc. Pe calea sublinguală pot fi administrate nitroglicerina, izoprenalina, metiltestosteronul, progesteronul, pregnina, aldosteronul, oxitocina, nifedipina.

O particularitate a căii sublinguale o reprezintă secreția salivară permanentă, care limitează timpul de contact dintre medicament și mucoasă, iar pe de altă parte, face ca o parte din substanța activă să fie înghițită cu saliva, urmând a fi absorbită gastric și/sau intestinal.

Pentru administrarea sublinguală sunt caracteristice următoarele avantaje:

- absorbția rapidă și latența scurtă, datorită cărui fapt este considerată o cale de urgență de administrare a medicamentelor;
- evită degradarea medicamentelor sub influența sucurilor digestive (*de exemplu:* izoprenalina);
- ocolește bariera hepatică evitând consecințele primului pasaj hepatic.

Administrarea pe cale bucală. În acest caz medicamentele sunt plasate între gingie și buze sau gingie și peretele interior al obrazului. Calea bucală poate fi utilă pentru acțiune generală sau locală. Pentru acțiunea generală se întrebuințează comprimate bucale, pelicule, pastile cu dizolvare lentă până la 4 ore, iar în scopul acțiunii locale – comprimate cu dizolvare până la 1 oră.

Căile parenterale de administrare

Administrarea prin injectare a medicamentelor poate avea următoarele motivații:

- medicamentul nu se absoarbe suficient prin alte căi;
- medicamentul este inactivat la nivelul tractului gastrointestinal sau constituie substratul efectului de prima trecere hepatică (în unele cazuri există alternativa administrării sublinguale, rectale sau intranazale);
- necesitatea obținerii unui răspuns rapid;
- imposibilitatea administrării medicamentului pe cale orală;
- asigurarea adaptării la regimul de tratament (pacienți necooperanți, psihopați etc.).

Administrarea prin injectare permite obținerea unor efecte sistemice (calea intravenoasă, intraarterială, intramusculară, subcutanată, intraperitonială etc.) sau locale (infiltrații, cale intratecală, intraarticulară).

Căile parenterale (artificiale, prin injectare) pot fi divizate în trei grupe:
- ***intravasculare:*** intravenoasă (i.v.), intraarterială (i.a.), intracardiacă;
- ***extravasculare:*** intramusculară (i.m.), subcutanată (s.c.), intraosoasă;
- ***intraseroase:*** intraperitoneală, intrapleurală, intrapericardiacă, intraarticulară, subarahnoidiană.

Formele farmaceutice injectabile trebuie să fie sterile și apirogene, izotone sau slab hipertone, iar pH-ul să fie 7,4.

Avantajele căilor parenterale de administrare a medicamentelor:
1. Manifestarea rapidă a efectului farmacologic.
2. Respectarea strictă a dozării.
3. Posibilitatea administrării medicamentelor degradate la administrarea pe cale orală.
4. Accesibilitatea în cazul bolnavilor inconștienți.

Dezavantajele căilor injectabile de administrare a medicamentelor:
1. Obligativitatea respectării unor standarde: sterilitate, apirogenitate;
2. Necesitatea unui personal medical calificat și a instrumentarului (aparaturii speciale);
3. Pericolul introducerii infecției;
4. Dureri la locul injectării.

Calea intravenoasă. Prin injectare în venele periferice, substanța medicamentoasă este introdusă direct în sângele venos, ceea ce asigură efect rapid, fiind cale de elecție în urgențe.

Administrarea intravenoasă este indicată în următoarele cazuri:
a) necesitatea instalării unui răspuns rapid: criză astmatică, criză epileptică, hiper- sau hipotensiune arterială, aritmii care periclitează viața, convulsiile induse de anestezicele locale;
b) introducerea substituenților de sânge în hemoragii acute, antidoturilor în intoxicații, cardiotonicelor în edem pulmonar, insuficiență cardiacă acută etc.;
c) administrarea unor volume mari de soluții, până la 500 ml (în perfuzii, timp de ore).

Este frecvent folosită pentru a produce anestezia rapidă, în vederea unor intervenții chirurgicale la nivelul cavității bucale.

Injectarea intravenoasă se va face în minim 1 minut, timp în care are loc un circuit complet al sângelui. Administrarea rapidă a soluțiilor poate determina precipitarea substanței medicamentoase, tromboflebită, efecte brutale la nivelul chemo- și baroreceptorilor din glomerusul și sinusul carotidian și reflexe vegetative periculoase.

Pe cale intravenoasă se pot administra exclusiv medicamente hidrosolubile. Se pot injecta preparate iritante pentru țesuturi, soluții iritante ca urmare a pH-ului, ce se abate de la valoarea 7,4, caracteristică pentru sânge și lichidul interstițial, sau/și a unei presiuni osmotice mai mari de 0,9%. Se interzice administrarea substanțelor, care produc hemoliză sau precipită proteinele plasmatice.

Calea intramusculară de administrare a medicamentelor. Administrarea medicamentelor pe cale intramusculară, frecvent folosită, asigură o dozare bine controlată, absorbția însă se caracterizează printr-o largă variabilitate. Viteza absorbției medicamentelor din mușchi în sânge depinde de mărimea moleculei substanței medicamentoase, solubilitatea acesteia, fluxul sanguin local. Masajul local, căldura, substanțele vasodilatatoare asociate grăbesc absorbția. Soluțiile uleioase sau suspensiile microcristaline în apă, în cazul preparatelor retard, injectate intramuscular, formează depozite locale, din care substanța activă se eliberează lent, trecând treptat în sânge. Se asigură astfel un efect prelungit (de exemplu: benzatin benzilpenicilina). Volumul injectat intramuscular nu trebuie să depășească 5 ml. Această cale este indicată pentru obținerea efectelor generale și administrarea preparatelor farmaceutice cu efect retard (de exemplu: benzatinbenzilpenicilina).

Absorbția la injectarea intramusculară este mai rapidă și mai puțin dureroasă comparativ cu cea subcutanată. Intramuscular se permite administrarea substanțelor lipo- și hidrosolubile și se interzice administrarea celor iritante pentru țesuturi.

Pentru injectarea intramusculară sunt admise următoarele forme farmaceutice: soluții și suspensii apoase, uleioase sau dizolvate în alți solvenți miscibili sau nemiscibili cu mediul interstițial. Soluțiile trebuie să fie izotone sau ușor hipertone și cu pH-ul – 7,4.

Administrarea intramusculară a medicamentelor poate genera următoarele complicații: indurație locală, durere persistentă, eritem, abcese.

Calea subcutanată de administrare a medicamentelor realizează plasarea medicamentelor la nivelul dermului, manevră de obicei dureroasă. Absorbția se realizează lent, datorită vascularizației reduse, iar volumul injectat trebuie să fie redus. Asocierea hialuronidazei poate crește cu până la 40% viteza absorbției, în timp ce substanțele vasoconstrictoare produc reducerea acesteia, injectarea subcutanată determină efecte generale.

Subcutanat se injectează forme farmaceutice specifice:

- soluții apoase izotone cu pH=7,4, în volum de 0,5-2 ml. Se pot administra și volume mari (100-1000 ml) sub formă de perfuzii, timp de 1 oră;
- suspensii foarte fine de substanțe greu solubile ce se dizolvă lent (protamin – Zn – insulină);
- implante subcutanate de formă plată sau sferică; implantul plat are o absorbție mai rapidă decât cel sferic;
- micropompe osmotice reîncărcabile (micropompe cu insulină).

Calea subcutanată poate fi folosită şi pentru nutriţia parenterală şi prevenirea deshidratării organismului. Este contraindicată administrarea subcutanată a substanţelor iritante pentru ţesuturi.

Caracterizarea comparativă a căilor intravenoasă, intramusculară şi subcutanată de administrare a medicamentelor este prezentată în tabelul 3.

Tabelul 3

Caracterizarea unor căi parenterale de administrare a medicamentelor

Indicii	*Calea de administrare a medicamentelor*		
	Subcutanat	*Intramuscular*	*Intravenos*
Latenţa efectului	Pentru majoritatea medicamentelor hidrosolubile 10-15 min		Maximal scurtă Instantaneu
Durata acţiunii	Mai mică comparativ cu calea orală		Mai mică în raport cu căile subcutanată şi intramusculară
Intensitatea acţiunii	În mediu de 2-3 ori mai mare decât pe calea orală în aceiaşi doză		În mediu de 5-10 ori mai mare comparativ cu administrarea orală
Sterilitatea preparatului	Strict obligatorie		Strict obligatorie
Solvenţi	Apă, ulei neutral		Exclusiv apa; în cazuri excepţionale – ultraemulsii oficinale
Solubilitatea medicamentului	Obligatorie	Parţială. Pot fi injectate suspensii apoase, uleioase	Strict obligatorie
Lipsa de proprietăţi iritante	Obligatorie (e posibilă necroza ţesuturilor)	Obligatorie	E de dorit; uneori se administrează substanţe sau soluţii iritante. După injectarea lor se „spală" vena cu ser fiziologic cald
Izotonicitatea soluţiei (izoosmoticitatea)	Obligatorie; soluţiile marcat izotone sau hipertonice provoacă necroză ţesuturilor		Nu este obligatorie în administrarea volumelor mici de soluţii (până la 20-40 ml)

Calea intraarterială de administrare a medicamentelor permite obţinerea unei concentraţii mai mari de medicament în regiunea irigată de artera dată, la nivelul organului vizat, comparativ cu administrarea intravenoasă. Este o cale rar folosită în tulburări circulatorii periferice grave, injectarea de substanţe radioopace în scop radiodiagnostic, administrarea regională de substanţe citotoxice.

Totuşi, principalul domeniu de aplicare a acestui mod, este administrarea medicamentelor anticanceroase. Pe această cale se asigură, pe de o parte, mărirea concentraţiei de antineoplazic în zona tumorală, iar pe de altă parte, diminuarea concentraţiei acestuia în circulaţia sistemică, cu reducerea respectivă a efectelor adverse şi creşterea indicelui terapeutic.

Prezintă riscuri mari: spasmul arterial reflex cu ischemie locală acută consecutivă, tromboza, hematomul.

Calea intraosoasă de administrare a medicamentelor. După viteza distribuţi-

ei substanţelor în organism, această cale se apropie de cea intravenoasă. Este inadmisibilă administrarea suspensiilor, soluţiilor uleioase, bulelor de aer. Această cale se utilizează uneori în traumatologie, pentru analgezia regională a extremităţii (introducerea anestezicului local în epifiza osului şi aplicarea garoului mai sus de locul administrării). La această modalitate se recurge destul de rar, mai frecvent forţat la ingerarea medicamentelor numai pentru acţiuni generale, substituenţilor plasmatici şi chiar a sângelui în combustii (arsuri) vaste, inclusiv la copii (administrarea în osul calcaneu). Puncţia osului este foarte dureroasă şi necesită anestezie locală pe mersul acului.

Căile intraseroase de administrare a medicamentelor. Seroasele sunt membrane ce căptuşesc cavităţile închise ale organismului (peritoneală, pleurală, pericardică, articulară). Ele sunt formate din două foiţe între care există un spaţiu capilar ce conţine plasmă transudată.

Căile intraseroase prevăd introducerea medicamentelor intraperitonial (în peritoneu), intrapleural (în pleură), intrapericardiac (în pericard) şi intraarticular (în capsula articulaţiei).

Substanţele medicamentoase administrate intraperitonial se absorb în volum deplin. Spre deosebire de cele injectate în cavităţile pleurală, pericardiacă şi la nivelul articulaţiilor, căile seroase sunt destinate, de regulă, tratamentului local.

Această cale de administrare a medicamentelor este rar utilizată, din cauza durerilor provocate de injecţie, riscului mare de introducere a infecţiei şi de formare a aderenţelor.

Calea intrarahidiană (intratecală) de administrare a medicamentelor. Substanţele medicamentoase se injectează în lichidul cefalorahidian, introducând acul printre vertebrele lombare $L_2 - L_5$. Intratecal se administrează anestezice locale, în vederea obţinerii anesteziei spinale; substanţe de contrast pentru diagnostic; citotoxice în caz de leucemie, cu implicarea sistemului nervos central; morfina - în dureri acute şi cronice.

Căile externe de administrare (locale) a medicamentelor

Substanţele medicamentoase pot fi aplicate pe mucoasele conjunctivală, nazală, auriculară, faringiană, respiratorie superioară şi inferioară, rectală, uretrală, vaginală, precum şi cutanat. Particularităţile absorbţiei de pe mucoasele bucale şi rectale au fost descrise mai sus (*vezi: Căile enterale de administrare a medicamentelor*).

Calea nazală de administrare a medicamentelor permite obţinerea unor efecte locale, iar în anumite situaţii poate fi abordată şi în ideea obţinerii unor efecte sistemice, deoarece mucoasa nazală este mai permeabilă şi bogat vascularizată decât cea intestinală. În scopul manifestării efectului topic, calea nazală este utilă în rinite, inflamaţii, infecţii locale, aplicându-se decongestive: camforul, uleiuri volatile, mentol ş.a.

Pentru obţinerea acţiunii generale, se pot folosi intranazal gel de propranolol, concentraţia plasmatică a preparatului în acest caz este aproape identică cu cea obţinută la administrarea intravenoasă şi superioară celei rezultate după administrarea orală; pulbere de hipofiză posterioară (adiurecrin – hormon antidiuretic) în caz de

diabet insipid; nitroglicerina în vederea reducerii creşterii valorilor presiunii sanguine cu insuficienţă ventriculară stângă sau ischemie miocardică acută, la efectuarea laringoscopiei şi intubaţiei traheale.

Administrării nazale se pretează următoarele forme farmaceutice:

- Soluţii apoase (izo- şi hipertonice) şi uleioase, administrate sub formă de instilaţii, badijonaj, spălături, spray-uri şi inhalaţii (în cazul substanţelor volatile).
- Pulberi, administrate prin prizare.

Calea inhalatorie (respiratorie) de administrare a medicamentelor.

Absorbţia medicamentelor la nivelul pulmonar prezintă o eficienţă remarcabilă, datorită suprafeţei mari de interacţiune, permeabilităţii crescute a epiteliului alveolar şi irigaţiei sanguine intense. În astfel de condiţii se realizează un schimb bisensual rapid între aerul alveolar şi sânge.

Administrarea pe cale inhalatorie a medicamentelor urmăreşte obţinerea unor efecte locale şi, mai rar, a celor sistemice.

Pentru acţiune generală se pot inhala:

- anestezice generale gazoase sau volatile (protoxid de azot, halotan, ciclopropan, metoxifluran etc.);
- vaccinuri.

Pentru acţiune locală se pot inhala:

- bronhodilatatoare (salbutamol, aminofilină), administrate în astm bronşic;
- expectorante din grupa mucoliticelor (acetilcisteină, bromhexină, ambroxol etc.);
- antiseptice şi antibiotice administrate în bronşite, inflamaţii, infecţii locale.

Pentru administrare pe cale inhalatorie sunt adecvate următoarele forme farmaceutice:

- gaze şi lichide volatile administrate cu ajutorul unei aparaturi speciale;
- soluţii apoase sau pulberi inhalate sub formă de aerosoli, administrate cu aparate speciale (nebulizatoare sau inhalatoare). Se disting două tipuri de inhalatoare:
  a) dozatoare presurizate, în care se menţine o anumită presiune în elementele ermetic închise ale unui sistem);
  b) dozatoare cu pulbere uscată.

Aerosolii asigură o dispersie fină de particule lichide sau solide în aer sau în alt gaz inert. Penetrarea particulelor aerosolului în tractul respirator depinde de mărimea particulelor acestuia. Astfel, particulele cu un diametru mai mare de 10 milimicroni sunt reţinute în tractul respirator superior, cele cu un diametru 2-10 milimicroni ajung la nivelul bronhiilor mici şi bronhiolelor, iar cele cu un diametru sub 2 milimicroni pătrund în alveole.

Inhalator se administrează aerosoli de diverse tipuri: *lichide, gazoase, solide* (pulberi). Circa 80% din cantitatea de aerosol ajunge în urma deglutiţiei în stomac, fiind absorbită la acest nivel, fapt ce poate determina apariţia efectelor sistemice.

Calea conjunctivală de administrare a medicamentelor urmăreşte obţinerea unor efecte locale în mioză, midriază, reducerea presiunii intraoculare, efect decongestionant, antiinflamator, antimicrobian.

Forme farmaceutice specifice căii conjunctivale de administrare

1. Soluţii apoase, soluţii şi suspensii uleioase. Soluţiile oftalmice trebuie să îndeplinească un şir de exigenţe:

- sunt preferabile soluţiile izotone;
- soluţiile hipertone sunt acceptabile, fiind relativ bine tolerate, deşi, nu modifică favorabil permeabilitatea corneană;
- soluţiile hipotone favorizează permeabilitatea, dar nu sunt bine tolerate, provocând ulceraţii corneene;
- pH-ul preferabil este 7,4 - 8,0. Nu sunt iritante soluţiile cu pH = 7,4 - 9,6.

Un neajuns al instilaţiilor conjunctivale este pierderea unei cantităţi de medicament prin drenaj. Pierderea este proporţională cu volumul de lichid instilat.

2. Unguente oftalmice cu temperatura de topire în jur de 33°C. Ele prelungesc timpul de contact al mucoasei cu medicamentul până la 24 ore.

3. Formele farmaceutice moderne. Este vorba de sistemele terapeutice oftalmice (STO) cu eliberare programată prelungită. De exemplu, sistemul adeziv „Ocusert" cu pilocarpină este un rezervor între două membrane ce controlează difuzia substanţelor active timp de mai multe zile.

4. Implante terapeutice solubile (ITS). Drept exemplu poate servi Lacrisertul care conţine lacrimi artificiale şi este utilizat în deficitul lacrimal din boala ochiului sec.

5. Lentile simple hidrofile.

De menţionat, că administrarea locală a medicamentelor permite obţinerea unor concentraţii intraoculare superioare celor rezultate din administrarea generală. Un studiu experimental cu cloramfenicol a arătat, că administrarea acestuia sub formă de unguent 1% determină o concentraţie a acestuia în umoarea apoasă de 20 mg/ml, în timp ce doza intravenoasă de 100 mg/kg realizează o concentraţie numai de 2 mg/ml. Pe lângă efectele locale, în anumite circumstanţe, pot apărea şi efecte sistemice, ca urmare a drenării medicamentelor prin canalul lacrimonazal, în cavitatea nazală şi ulterior, în tubul digestiv. Astfel, au fost semnalate cazuri de anemie aplastică la pacienţii trataţi cu cloramfenicol în soluţie sau unguent oftalmic. Administrarea oculară a fenilefrinei poate determina creşteri însemnate ale tensiunii arteriale.

Calea auriculară este folosită pentru acţiune locală, în diferite afecţiuni ale conductului auditiv.

Forme farmaceutice: soluţii apoase izotonice, soluţii apoase vâscoase, soluţii glicerinate sau în alcool diluat, mai rar propilenglicol (ototoxic), unguente, pulberi, otoconuri.

Calea cutanată de administrare a medicamentelor. Tegumentul este alcătuit din trei straturi distincte: epidermul, dermul şi ţesutul adipos subcutanat.

Epidermul este o structură nevascularizată, polistratificată. Componenţa superioară a acestuia, stratul cornos, alcătuit din celule cheratinizante şi impregnate cu sebum, constituie principalul obstacol în calea pătrunderii structurilor chimice hidrofile. *Dermul* este o zonă intens vascularizată, de aceea la nivelul lui substanţele au şansa de a pătrunde în circulaţia sistemică.

Caracteristicile generale ale unei bariere lipidice face ca tegumentele să se

opună pasajului moleculelor ionizate. Pierderea integrității tegumentare, cu deranjarea stratului epidermic (psoriazis, micoze), dispariția lui (arsuri, leziuni, ulcerații sau inflamații) determină amplificarea ratei absorbției moleculelor, inclusiv a celor ionizate. Substanțele neutre și cu liposolubilitate marcată au șansa de a penetra tegumentele și de a genera efecte sistemice, terapeutice sau toxice.

Pielea, fiind o barieră biologică lipidică, este permeabilă pentru gaze, substanțe volatile (solvenți organici, salicilatul de metil), substanțe organice liposolubile cu greutate moleculară mică (compuși organofosforici etc.).

Calea cutanată este utilizată pentru acțiune:

1. Locală, în afecțiuni dermatologice (medicamente antipruriginoase, antiinflamatoare, antimicrobiene, antifungice, antivirale, keratoplastice și keratolitice).

2. Reflexă, cu efecte generale benefice (salicilatul de metil, sinapismele etc.).

3. Asupra unor structuri subcutanate

4. Generală (asupra unor structuri aflate la distanță), în formele moderne TTS (dispozitive terapeutice transdermale), cu eliberare programată și prelungită a substanței active.

Pentru aplicare topică cutanată sunt recomandate următoarele forme farmaceutice: *soluții apoase și uleioase, emulsii, unguente, paste, creme, geluri, emplastre, cataplasme, pomade.*

Forme farmaceutice moderne sunt dispozitivele terapeutice transdermice (TTS), care prezintă un rezervor foarte mic, cu substanță activă adezivă, care poate fi aplicat pe piele la nivelul brațului, precordial, după ureche etc. Substanța activă este cedată dozat printr-o membrană semipermeabilă. TTS conțin substanțe active cu coeficient de partaj lipide-apă favorabil. De exemplu: TTS cu nitroglicerină (antianginos), clonidină (antihipertensiv), scopolamină (antiemetic).

Modul de administrare – badijonări, comprese, aplicații, frecții, băi. O formă specială de administrare este galvanoionoterapia sau ionoforeza, în care absorbția este favorizată de curentul electric, soluția cu ionul activ fiind plasată la electrodul cu același semn.

Administrarea rectală a medicamentelor poate avea drept scop obținerea unor efecte locale sau sistemice. Presupune administrarea medicamentelor, sub formă de supozitoare sau clismă în rect. Pentru acțiune generală se folosește la copii, la bolnavii inconștienți sau cu vărsături, cu leziuni oro-faringo-esofagiene, la bolnavii cu intoleranță gastrică, ca și în cazul medicamentelor degradabile de către secrețiile digestive sau ficat, sau medicamentelor iritante (analgezice, antipiretice, antiinflamatoare, antivomitive), cât și pentru efecte locale (antihemoroidale, antiseptice, purgative).

Fluxul sanguin rectal este drenat prin vena hemoroidală inferioară și medie în vena cavă inferioară și nu în sistemul portal. Astfel se face, că medicamentele administrate pe această cale ocolesc bariera hepatică.

Avantajele căii rectale de administrare a medicamentelor:

- ocolirea primului pasaj hepatic și a celui intestinal;
- posibilitatea utilizării la copii, bolnavi cu vărsături, inconștienți.

Dezavantajele căii rectale de administrare a medicamentelor:

- absorbția incompletă și inegală;

• apariția eventuală a reflexului de respingere a medicamentelor, ceea ce micșorează perioada de retenție a acestuia în rect, adică a timpului de contact. De aceea, este necesar ca substanța activă și substanțele auxiliare ale medicamentului să nu fie iritante, pentru a asigura o bună toleranță locală.

Calea vaginală de administrare a medicamentelor. Un mare număr de produse farmaceutice sub formă de comprimate, unguente, soluții, ovule etc. se administrează pe cale intravaginală, în intenția virtuală de a se obține diverse efecte locale: antibacteriene, antifungice, antipruriginoase, redresări ale modificărilor morfologice de la nivelul mucoasei vaginale, prevenirea sarcinii.

Posibilitatea absorbției sistemice a medicamentelor de la nivelul mucoasei vaginale este acceptată. Deocamdată dispunem de puține informații cu privire la posibilitatea administrării medicamentelor pe cale vaginală în scopul obținerii unor efecte sistemice.

În **practica stomatologică** importantă este calea externă de administrare a medicamentelor: badijonările, gargarizările (clătirile), băițele, aplicațiile pe mucoasa bucală, gingii și țesuturile dentare. Formele medicamentoase utilizate în practica stomatologică: fibre și geluri de uz parodontal, suporturi polimerice rezorbabile (chips-uri), colutoriu, paste de dinți, ape de gură, trochiști. În aceste cazuri, substanța medicamentoasă trebuie să manifeste acțiunea numai local, la locul administrării și să nu se absoarbe. Utilizarea căii orale: administrarea comprimatelor, drajeurilor, mixturilor etc., de asemenea, căilor injectabile se practică în stomatologie pentru atingerea efectului resorbtiv, care apare după absorbție. Aceasta este necesară în caz de flegmoane, osteomielite, stomatite etc. (se administrează antibiotice, vitamine și alte preparate). În practica stomatologică uneori se utilizează calea injectabilă în pliurile tunicii mucoasei ale cavității bucale, pentru atingerea mai rapidă și sigură a efectului decât la administrarea externă (de exemplu, în stomatite, gingivite, în plică se injectează preparate enzimatice, vitamine ș.a.).

1.4. Biodisponibilitatea medicamentelor

Căile de administrare, particularitățile fizico-chimice ale medicamentelor, caracteristicile formei farmaceutice, precum și starea funcțional-biochimică a organismului determină valoarea biodisponibilității preparatelor farmacologice.

Biodisponibilitatea este parametrul farmacocinetic exprimat prin cantitatea de substanță activă și nemodificată, eliberată dintr-o formă farmaceutică și absorbită în circulația sistemică și viteza acestui proces. Din punct de vedere al metodologiei de determinare, se disting două tipuri de biodisponibilitate – absolută și relativă. În cazul administrării intravenoase, biodisponibilitatea este de 100%, deci, este absolută. În alte căi de administrare, biodisponibilitatea medicamentelor se situează sub 100%, deci, este relativă. Relativitatea biodisponibilității este determinată de particularitățile absorbției parțiale și a eventualității pasajului hepatic a unei fracții din doza administrată. Metoda de determinare a biodisponibilității relative este expusă în compartimentul 1.9 „Parametrii farmacocinetici".

1.5. Transportul şi distribuţia medicamentelor

Transportul medicamentelor de la nivelul căii de administrare şi distribuţia diverselor structuri morfofuncţionale se realizează prin intermediul fluxului sanguin. Odată absorbite, medicamentele se diluează în volumul sanguin total.

Transportarea substanţelor medicamentoase în plasmă se realizează sub diferite forme:

a) legată de proteinele plasmatice;
b) liberă, dizolvate în plasmă;
c) prin intermediul elementelor figurate.

a) Transportarea medicamentelor sub formă legată de proteinele plasmatice.

Un număr mare de medicamente se leagă nespecific şi reversibil cu albuminele din plasma sanguină. Acestea leagă atât medicamente acide (acid salicilic, fenilbutazonă, fenitoină, acid valproic ş.a.), cât şi medicamente bazice (lidocaină, benzodiazepine, indometacină, chinidină etc.). La transportul unor substanţe medicamentoase participă într-o măsură mai limitată β-globulinele şi α_1-glicoproteinele. Ultimele leagă în special medicamentele bazice: lidocaină, propranolol, tubocurarină, chinidină etc.

Gradul de legare a medicamentelor de proteinele plasmatice oscilează în limite mari chiar şi în cadrul aceleiaşi grupe de preparate farmacologice. De exemplu, legarea digitoxinei de proteinele plasmatice este de circa 95%, iar a strofantinei – numai 5%. Capacitatea de conjugare a medicamentelor cu proteinele plasmatice poartă repercusiuni practice şi anume:

1. Moleculele de medicament legate de proteinele plasmatice nu pot difuza în ţesuturi şi nu participă în efectele farmacologice şi toxice; ele reprezintă un fel de rezervă a preparatului, completând în plasmă fracţia liberă a preparatului pe măsura epuizării ei, asigurând prelungirea efectului medicamentos. Mai mult ca atât, prin legarea de proteine, îndeosebi de globuline, medicamentele pot căpăta şi proprietăţi antigenice, provocând apariţia anticorpilor specifici, care la o administrare repetată a medicamentelor pot genera o reacţie alergică. Substanţele medicamentoase legate în procent mare sunt supuse proceselor de biotransformare şi eliminare lentă, durata de acţiune fiind prelungită. De exemplu, digitoxina (forma legată = 95%) se elimină în totalitate în 1-3 săptămâni, iar strofantina (forma legată = 5%) în 1-3 zile.

2. Diferite preparate din şirul acizilor sau bazelor sunt capabile să concureze pentru zonele comune de legare, să se înlăture reciproc din aceste zone, sporind concentraţia fracţiei plasmatice şi tisulare libere farmacologic active.

3. Legarea medicamentelor de proteinele plasmatice, mai ales, dacă ea poartă un caracter destul de trainic, reţine esenţial viteza detoxifierii şi eliminării preparatului.

4. Capacitatea de legare a sângelui se reduce esenţial în carenţă proteică, maladiile hepatice, combustii vaste, la substituirea hemoragiei cu soluţii neproteice etc. (vezi tabelul 4).

5. Legarea moleculelor ionizate depinde de pH-ul plasmatic, pentru medicamentele cu caracter acid (ex. barbituricele), ea considerabil scade în acidoză.

Tabelul 4

Stările patologice care influenţează concentraţia albuminelor plasmatice

Stări patologice care produc:	
hipoalbuminemie	***hiperalbuminemie***
Arsuri Boli hepatice Boli inflamatorii Fracturi Infecţii acute Infarct de miocard Intervenţii chirurgicale Malnutriţie Neoplasmă Sindrom nefrotic şi renal	Afecţiuni ginecologice Mialgii Schizofrenie Tumori benigne

b) Transportarea medicamentelor sub forma liberă dizolvată în plasmă.

Substanţele rămase libere în plasmă, difundează din patul sanguin în ţesuturi în funcţie de proprietăţile lor fizico-chimice şi de particularităţile ţesuturilor. Distribuţia medicamentelor în organism este dirijată de afinitatea lor pentru diverşi constituenţi celulari şi de factorii, care influenţează pasajul prin membranele biologice. Pentru a ajunge la punctul ţintă de acţiune, medicamentele trebuie să traverseze două bariere:

- în compartimentul interstiţial, prin membrana capilară;
- în compartimentul intracelular, prin membrana celulară.

Distribuţia medicamentelor în ţesuturi şi organe poate fi uniformă şi neuniformă. *Distribuţia uniformă* reprezintă difuziunea proporţională a medicamentelor în toate ţesuturile. Astfel penetrează alcoolul, narcoticele. *Distribuţia neuniformă* (selectivă) se caracterizează prin acumularea unor produse farmaceutice în anumite ţesuturi într-o concentraţie mai mare decât cea sanguină, în funcţie de afinitatea lor faţă de aceste ţesuturi. De exemplu, poate servi acumularea iodului în tiroidă, fierului în ţesutul reticulohistocitar, calciului şi fosforului în oase, glicozidelor cardiace în cord, acrichinei şi vitaminei B_{12} în ficat.

Pentru unele substanţe biologic importante există proteine transportoare sanguine speciale, care înfăptuiesc transferul orientat în organele-consumatoare. *De exemplu,* siderofilina, care asigură cu fier măduva osoasă.

c) Transportarea medicamentelor prin intermediul elementelor figurate.

Transportul preparatelor farmaceutice pe această cale este limitată, în acest proces fiind implicate eritrocitele. Pasajul substanţelor medicamentoase prin membrana eritrocitară depinde de gradul de liposolubilitate al acestora. În acest caz este posibilă formarea methemoglobinei (nitraţii, sulfamidele ş.a.) sau hemoliza, mai ales, la bolnavii cu insuficienţă de G-6-PD.

1.6. Interacţiunea medicamentelor cu nutrimentele şi procesele digestive

Problema interacţiunii medicamentelor cu alimentele rămâne în permanentă actualitate, întrucât administrarea substanţelor medicamentoase fără a ţine cont de

timpul mesei (pe nemâncate sau după mese) poate genera diverse reacții adverse, diminuând sau înlăturând efectul curativ.

Stomatologii și medicii practicieni trebuie să cunoască, pe de o parte, modificările suportate de preparatele medicamentoase administrate oral la interacțiunea cu alimentele propriu-zise, cu sucurile și procesele digestive, iar, pe de altă parte, rolul componentelor alimentelor în asigurarea absorbției preparatelor farmacologice în sânge.

Interferența medicamentelor la administrarea lor orală cu diverse ingrediente ale alimentelor poate exercita influență marcată asupra manifestării efectului farmacologic, de asemenea, poate fi cauza apariției complicațiilor farmacoterapiei. În sfârșit, utilizarea îndelungată a medicamentelor (de exemplu: persoanele în vârstă, în cazul afecțiunilor cronice) poate determina dereglarea digestiei, apetitului și asimilării alimentelor.

Sunt posibile următoarele variante ale interferenței medicamentelor cu nutrimentele:

- Influența alimentelor asupra absorbției și biodisponibilității preparatelor farmacologice.
- Acțiunea substanțelor medicamentoase asupra absorbției nutrimentelor din tubul digestiv.
- Influența alimentelor și compușilor lor farmacologic activi asupra metabolismului și efectelor farmacologice ale medicamentelor.

Influența alimentelor asupra absorbției și biodisponibilității preparatelor farmacologice. Modificarea absorbției substanțelor medicamentoase sub influența alimentelor poate fi condiționată de variațiile secreției gastrice și pH-lui, conținutului gastric, precum și de durata aflării alimentelor în stomac. Mediul acid al stomacului și cel alcalin al intestinului exercită influență asupra stabilității preparatelor și vitezei tranzitului intestinal. Deoarece ponderea absorbției gastrice a medicamentelor este redusă, accelerarea evacuării stomacului va amplifica rata absorbției intestinale a medicamentelor. Deprimarea evacuării gastrice poate fi determinată de dieta bogată în lipide și acizi grași, concentrațiile mari de electroliți și viscozitatea crescută a alimentelor ingerate.

Absorbția medicamentelor este influențată și de conținutul calitativ al hranei. Astfel, la utilizarea concomitentă a lactatelor, care de regulă sunt bogate în calciu, și a preparatelor din șirul tetraciclinelor, absorbția ultimelor se reduce considerabil, ca urmare a formării complexului cazeinatului de potasiu cu antibioticul. Tetraciclinele se conjugă și cu fierul din componența alimentelor.

Absorbția multor substanțe medicamentoase din tractul digestiv este influențată de următoarele ingrediente ale alimentelor: zahărul, aminoacizii, acizii grași, sterinele, fitosterinele, ionii metalelor etc. Prezența acestor substanțe în hrana consumată scade viteza absorbției barbituricelor, izoniazidului, penicilinelor, rifampicinei, salicilaților, glicozidelor cardiace etc. și sporește absorbția amitriptilinei, propranololului, grizeofulvinei, fenitoinei, carbamazepinei, etilbiscumacetatului, acenocumarolului. Pentru a exclude interacțiunea medicamentelor cu hrana, în lipsa unor indicații speciale, este recomandată administrarea medicamentelor „pe nemâncate

(pe stomacul gol)", adică între mese. Excepție fac substanțele medicamentoase care irită mucoasele. Acestea se vor administra după mese sau asociate cu lapte.

Acțiunea substanțelor medicamentoase asupra absorbției nutrimentelor în tubul digestiv. La administrarea unor medicamente se inhibă din diverse motive absorbția nutrimentelor. Enumărăm principalele dintre ele:

- ❑ inhibiția enzimelor digestive din lumenul tubului digestiv și din mucoasa gastrică și intestinală;
- ❑ lezarea directă a mucoasei intestinului subțire;
- ❑ legarea și precipitarea de către medicamente a componentelor alimentelor;
- ❑ modificarea proprietăților fizico-chimice ale nutrimentelor.

Influență marcată asupra absorbției nutrimentelor exercită următoarele grupe farmacologice:

Cel mai frecvent este dereglată absorbția vitaminelor. În acest aspect pe prim plan se plasează chimioterapicele. Spre exemplu: antibioticele, anticoagulantele, barbituricele, anticonvulsivantele, contraceptivele perorale, antidiabeticele orale, nicotina, acidul acetilsalicilic ș.a., inhibă absorbția vitaminelor hidro- și liposolubile.

Antiacidele (hidroxidul de aluminiu, oxidul de magneziu, carbonații de magneziu și calciu) deregleză absorbția aminoacizilor, glucozei, vitaminelor grupelor *A* și *B*, unor substanțe minerale, fosfaților alimentari. Astfel, la administrarea îndelungată a hidroxidului de aluminiu, almagelului se dezvoltă hipofosfatemia, se deregleză structura țesutului osos, se inhibă hematopoieza. Adsorbantele (cărbunele activat, amidonul, caolina) deregleză absorbția proteinelor, glucidelor, vitaminelor, alcaloizilor, substanțelor minerale.

Purgativele micșorează absorbția tuturor nutrimentelor și vitaminelor, accelerând tranzitul intestinal. Utilizarea îndelungată a purgativelor poate provoca hipokaliemie, hipocalciemie, hipoproteinemie și alcaloză. Acțiune inhibantă mai puternică manifestă purgativele saline (sulfatul de sodiu și sulfatul de magneziu). Ele cresc presiunea osmotică în lumenul intestinului reținând atât absorbția apei, cât și eliminarea ei din țesuturi în tubul digestiv.

Colinomimeticele și anticolinesterazicele (aceclidina, neostigmina, ambenoniul) și beta-adrenoblocantele (propranololul, atenololul, talinololul) stimulează secreția glandelor mucoasei tubului digestiv și măresc activitatea motorie a intestinului, ceea ce contribuie la micșorarea absorbției nutrimentelor și grăbirea evacuării lor din organism. Colinoblocantele (atropina, platifilina, pahicarpina, pempidina) și beta-adrenomimeticele (salbutamolul, fenoterolul), dimpotrivă, inhibă peristaltismul intestinal, mărind astfel durata de contact a bolului alimentar cu mucoasa, contribuind la mărirea absorbției nutrimentelor.

Tranchilizantele (diazepamul, tofizopamul) deregleză absorbția acidului folic, vitaminei B_{12}, acidului glutamic, sărurilor de magneziu, de calciu și de cupru.

Influența alimentelor și componenților lor farmacologic activi asupra metabolismului și efectelor farmacologice ale medicamentelor. Unele alimente conțin substanțe farmacologic active, care pot influența farmacodinamia medicamentelor utilizate concomitent. De exemplu, brânzeturile, ficatul de pasăre, scrumbia marinată și afumată, drojdiile, berea, vinurile (risling, heres) conțin tiramină, care mani-

festă efect vasoconstrictor şi este predecesorul aminelor biogene active (serotonina). Administrarea inhibitorilor monoaminoxidazei (nialamid, iprazid) după consumarea unora din produsele enumerate duce la potenţarea efectului vasoconstrictor şi hipertensiv până la instalarea puseului hipertensiv.

Unele legume (varza, salata, ridichea) conţin progvatrină, substanţă biologic activă, cu acţiune antitiroidiană. Utilizarea asociată a acestor legume cu preparatele care atenuează funcţia glandei tiroide (tiamazolul, diiodtirozina) sporesc efectul terapeutic al acestora. Castraveţii, dovleceii, pătrunjelul conţin în cantităţi mari ascorbatoxidază, care catalizează reacţia de oxidare a acidului ascorbic (vitamina C). Peştele conţine tiaminază care provoacă scindarea hidrolitică a tiaminei (vitamina B_1). Produsele alimentare, ce conţin sulf (ouă), contribuie la formarea methemoglobinei, micşorând capacitatea hemoglobinei de a transporta oxigenul. Folosirea abuzivă a produselor din carne modifică pH-ul urinei accelerând eliminarea din organism a medicamentelor (cu caracter slab acid sau bazic) şi reducând astfel efectul lor farmacologic.

Substanţele biologic active din alimente sunt capabile să modifice şi procesele biotransformării medicamentelor la nivelul ficatului atât pe calea inducţiei, cât şi a supresiei activităţii enzimelor de metabolizare a substanţelor medicamentoase.

1.7. Biotransformarea medicamentelor

Biotransformarea reprezintă etapa farmacocinetică de detoxifiere specifică a organismului, prin care se subînţelege un complex de transformări fizico-chimice şi biochimice ale medicamentelor, în urma cărora compuşii liposolubili sunt convertiţi în metaboliţi mai polari sau ionizabili, hidrosolubili, ce se elimină uşor prin urină şi nu sunt reabsorbiţi.

Drept rezultat al metabolizării se modifică şi farmacodinamia medicamentelor. Cel mai frecvent are loc inactivarea medicamentelor (detoxifierea). În unele cazuri, dimpotrivă, metabolizarea rezultă compuşi activi.

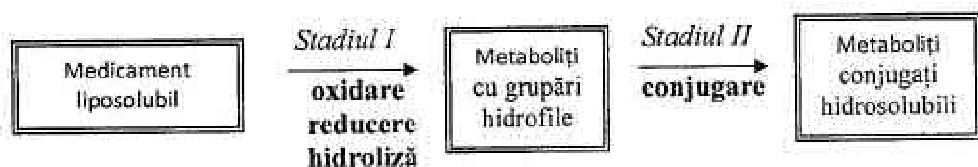


Fig. 3. *Biotransformarea medicamentelor*

Biotransformarea medicamentelor are loc în două etape:

• ***etapa I-ea*** cuprinde reacţii de oxidare, reducere şi hidroliză. Pe parcursul acestei etape, medicamentele sunt supuse unor transformări chimice, rezultând metaboliţi cu grupări funcţionale polare de tip hidroxil, carboxil, amină.

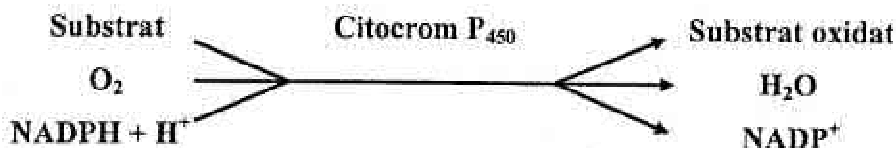
• ***etapa a II-a*** include diverse reacţii de conjugare a metaboliţilor rezultaţi în prima etapă.

Etapa I de biotransformare a medicamentelor

Oxidarea medicamentelor

Reacţiile de oxidare pot fi microzomale şi nemicrozomale, prevalând cele realizate prin implicarea enzimelor microzomale hepatice. În cazul oxidării, substratul medicamentos este supus acţiunii a doi factori principali – NADPH şi citocromul P_{450}.

Reacţia principală decurge după următoarea schemă:



Procesele de oxidare pot fi catalizate şi de enzimele nonmicrozomiale: monoaminoxidaza, xantinoxidaza, tirozin hidroxilaza şi triptofanhidroxilaza.

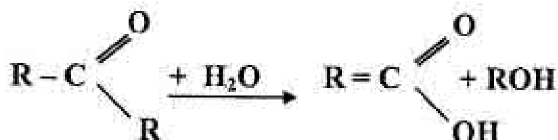
Reducerea medicamentelor

Reacţiile de reducere sunt mai puţin frecvente în procesul de biotransformare a medicamentelor. Enzimele, care participă la reducerea medicamentelor, se numesc reductaze. La acestea se referă: aldehidreductazele, nitroreductazele etc. Prin reducere, aldehidele sunt convertite în alcooli primari (cloralhidrat, tricloretanol), iar cetonele în alcooli secundari (estrona, estradiolul). În urma reducerii cortizonului şi prednisolonului se obţin metaboliţi activi: hidrocortizonul şi prednisolonul. Digoxina este redusă în porţiunea distală a intestinului de către bacteriile anaerobe, rezultând inactivarea sa.

Hidroliza medicamentelor cu formarea de compuşi inactivi

Hidroliza enzimatică reprezintă modalitatea prin care sunt metabolizate medicamentele cu structură esterică sau amidică cu formarea de compuşi inactivi. La hidroliza medicamentelor participă esterazele şi amidazele. Esterazele sunt prezente în sânge, ficat, rinichi şi alte ţesuturi.

Pe această cale se pot metaboliza cloramfenicolul, glicozidele, suxametoniul, procainamida, penicilinele etc. Schematic procesul se prezintă astfel:



Etapa a II-a de biotransformare a medicamentelor

În cursul acestei etape, medicamentele sunt supuse procesului de conjugare cu următorii metaboliţi: acid glucuronic, acid acetic, sulfaţi, grupări metilice.

Compuşii conjugaţi devin foarte hidrosolubili. Drept exemplu al unei astfel de reacţii poate servi *glucuronoconjugarea*, în care acidul uridin-difosfat glucuronic interacţionează cu structurile medicamentoase la nivelul grupelor funcţionale OH, SH, NH_2 sau COOH sub acţiunea catalitică a glucuroniltransferazei, enzimă microzomală hepatică.

Glucuronoconjugării sunt supuşi următorii compuşi endogeni: *bilirubina, hormonii steroizi de toate tipurile, tiroxina, triiodtironina şi metaboliţii de tip catecol, derivaţii catecolaminelor*.

Reacţiile *de conjugare prin acetilare* se realizează prin transferarea radicalului acetilcoenzimei A la nivelul atomului de azot al aminelor primare, cu formarea legăturii de tip amidic. În aceste reacţii participă acetiltransferaza. Acetilarea izoniazidei, hidralazinei, sulfametazinei, acidului paraaminosalicilic se desfăşoară la nivel hepatic, în timp ce acizii *para*-aminobenzoic, *para*-aminosalicilic şi sulfanilamida sunt acetilaţi extrahepatic.

Sulfoconjugarea constă în transferul radicalului sulfat şi necesită prezenţa sulfotransferazei, prezentă în intestin, ficat, rinichi. Sulfoconjugării pot fi supuse: *morfina, salicilamidul, terbutalina* ş.a.

Metilarea este o variantă de conjugare ce constă în transferul radicalului metil din structura adenozilmetioninei, cu formarea de derivaţi de tip *N*-metil, *O*-metil (metoxi), *S*-metil. Reacţia este catalizată de transferaze relativ specifice.

Metilarea aminelor biogene (norepinefrina, epinefrina, histamina, serotonina) modifică considerabil activitatea lor farmacologică. Metilării sunt supuşi, de asemenea, compuşii de tip piridinic (nicotina, acidul nicotinic şi derivaţii lui).

Modificarea biotransformării la acţiunea substanţelor medicamentoase

Substanţele medicamentoase, precum şi alţi compuşi chimici, pătrunzând în organism, influenţează de regulă, activitatea enzimelor participante la metabolizarea xenobioticelor. În consecinţă este posibilă sporirea activităţii acestor enzime, sau dimpotrivă, inhibiţia acestora.

Inducţia enzimelor de metabolizare a medicamentelor

Substanţele, care sporesc activitatea enzimelor de metabolizare a medicamentelor, se numesc *inductori*. În prezent se cunosc peste două sute de astfel de substanţe. Utilizarea preparatelor farmacologice în asociere cu inductorii, accelerează, de regulă, inactivarea medicamentelor sau a produşilor lor de metabolizare, reducând durata acţiunii lor, efectul farmacologic şi toxicitatea.

Un număr mare de medicamente, din diferite grupe farmacodinamice, produc inducţie enzimatică. Exemple de astfel de medicamente sunt prezentate în tabelul 5.

Ca urmare a inducţiei, medicamentele se inactivează mai rapid, efectul lor scade, durata acţiunii se micşorează, dacă inductorul se administrează cronic. Inducţia enzimelor este un proces reversibil, inductorii înşuşi pot provoca fenomenul rebound. Fenomenul inducţiei enzimelor potenţial poate fi utilizat pentru mărirea rezistenţei organismului la anumite toxice.

Tabelul 5

Inductorii enzimatici şi medicamentele metabolizate accentuat

Medicament-inductor enzimatic	*Medicamente metabolizate accentuat de către agentul inductor enzimatic*
Carbamazepină	Fenitoină, warfarină
Cloralhidrat	Dicumarol
Alcoolism cronic	Alcool etilic, fenazonă, fenobarbital, fenitoină, izoniazidă, meprobamat, tolbutamidă, warfarină
Glutetimida	Glutetimidă, noramidopirină, warfarină
Griseofulvină	Warfarină
Meprobamat	Meprobamat
Fenazonă	Dihidrocortizon, warfarină
Fenobarbital	Acetanilidă, amidopirină, chinină, cloramfenicol, clorpromazină, codeină, desipramină, dexametazonă, dicumarol, digitoxin, estradiol, etanol, fenilbutazonă, fenitoină, griseofulvină, hexobarbital, meprobamat, noramidopirină, nortriptilină, pentobarbital, prednison, stricnină, testosteron, tiroxină, warfarină
Fenilbutazonă	Amidopirină, digitoxină, dihidrocortizon, fenilbutazonă
Fenitoină	Dexametasonă, dicumarol, digitoxină, dihidrocortison, fenobarbital, tiroxină
Rifampicină	Dicumarol, estrogeni, warfarină

Inhibiţia (supresia activităţii enzimelor) biotransformării medicamentelor

Sunt cunoscute un număr mare de substanţe medicamentoase capabile să reducă sau să inhibe activitatea enzimelor metabolizante ale compuşilor chimici, inclusiv ale medicamentelor. Astfel de substanţe se numesc *inhibitori* sau *supresori*. Ei măresc durata acţiunii şi toxicitatea medicamentelor (tab. 6).

Tabelul 6

Inhibiţia biotransformării medicamentelor la administrarea lor concomitentă cu alte preparate

Substanţele care inhibă metabolismul altor compuşi	*Substanţele, metabolismul cărora este inhibat*
Nialamid Amitriptilină	Dopamină, Tiramină Serotonină, Norepinefrină, Digoxină
Alopurinol	Ciclofosfamid Uricozurice (probenecid)
Fenilbutazonă	Butamidul, Fenitoină
Clorpromazină	Fenitoină
Cloramfenicol	Butamidul, Fenitoină
Disulfiram	Etanol, Anticoagulante cumarinice (warfarină) Fenitoină, Benzodiazepină
Izoniazidă	Sulfamide hipoglicemiante (tolbutamid)
Cimetidină	Anticoagulante cumarinice (warfarină) Teofilină, Lidocaină Benzodiazepine (diazepam, clordiazepoxid)
Anticoagulante cumarinice	Sulfamide hipoglicemiante Fenitoină

Sunt deosebit de periculoase asocierile anticoagulantelor cumarinice sau sulfamidelor hipoglicemiante cu medicamente inhibitori enzimatici. În acest caz pot apărea accidente hemoragice sau, respectiv, hipoglicemie, până la comă hipoglicemică.

Generalizând cele spuse despre modificarea biotransformării la acțiunea substanțelor medicamentoase, putem afirma că:

- consecințele inducției enzimatice sunt corelate cu particularitățile medicamentelor supuse biotransformării. Dacă metaboliții rezultați sunt inactivi, inductorii enzimatici determină reducerea potenței și duratei activității farmacodinamice, efectele farmacodinamice se susțin sau se intensifică prin convertirea medicamentului în metaboliți activi. În cazul promedicamentelor, inducția enzimatică accelerează transformarea acestora în metaboliți activi. În alte situații, inducția enzimatică poate facilita apariția și intensificarea efectelor toxice.
- spre deosebire de inducția enzimatică, care, exceptând linii generale, nu periclitează uzual funcțiile vitale, inhibiția enzimatică prin acumularea medicamentelor până la concentrații toxice, poate determina efecte adverse de o gravitate extremă.

1.8. Epurarea medicamentelor din organism

Prin epurare se subînțelege procesul sumar al biotransformării și excreției (eliminării) substanțelor medicamentoase din organism. Întrucât procesele biotransformării medicamentelor au fost deja expuse, în continuare ne vom referi la etapa eliminării lor din organism.

Eliminarea medicamentului din organism se face pe opt căi, dintre care primele patru sunt cele mai importante: calea digestivă, renală, respiratorie, cutanată, salivară, laptele matern, lacrimală, sângele menstrual.

Excreția renală

Rinichii sunt implicați în eliminarea tuturor medicamentelor și metaboliților lor. Excreția renală a medicamentelor este un fenomen complex, care implică cel puțin unul din procesele formării urinei: filtrarea glomerulară, secreția tubulară și retrosorbția tubulară.

Filtrarea glomerulară se realizează prin pereții capilarelor din glomerulul Malpighi, situat în capsula Bawmann. În urina primară pot pătrunde substanțele hidrosolubile neutre, moleculele liposolubile, precum și substanțele lipo- și hidrosolubile neconjugate. Din cei 180 litri de ultrafiltrat glomerular formați în 24 ore, doar 1,5 litri reprezintă cantitatea de urină finală. Adică, rolul filtrării glomerulare în eliminarea substanțelor medicamentoase din organism este minoră.

Secreția tubulară este un proces de transport activ, desfășurat la nivelul tubului contort proximal, cu implicarea unor sisteme transportatoare specializate. Prin secreția tubulară, medicamentele difuzează din capilarele sanguine în lumenul tubular, împotriva gradientului de concentrație. Prin intermediul acestui mecanism, din organism sunt eliminate penicilinele, salicilații, unele diuretice, precum și metaboliții lor conjugați cu acidul glucuronic, sulfuronic, acetic, glicina etc. Deși, secreția tubulară reprezintă cel mai rapid mecanism de evacuare a medicamentelor din organism,

ponderea ei în excreția renală sumară cedează celei exercitate la nivelul retrosorbției tubulare.

Retrosorbția tubulară. Medicamentele care nu au fost evacuate din organism în primele două etape (filtrarea glomerulară și secreția tubulară), sunt supuse procesului de reabsorbție la nivelul segmentelor distale ale nefronului. În consecință, o mare parte din aceste medicamente sunt reabsorbite în sânge. Retrosorbției tubulare sunt supuse, de regulă, moleculele lipotrope nedisociate. Reabsorbția depinde de pH-ul fluidului intratubular și de constanta de disociere. Valoarea pH-ului în tubul contort proximal este aproximativ egală cu cea a plasmei (pH ≈ 7,4). La nivelul tubului distal, pH-ul fluidului intratubular variază între 4,5 și 8,0 cu o medie de 6,3. La pH-ul fiziologic acid al urinei, substanțele bazice disociază și se reabsorb neînsemnat, iar substanțele acide disociază slab și se reabsorb în volum deplin. Așadar, este posibilă dirijarea procesului de excreție a preparatelor, în vederea optimizării farmacodinamiei și combaterii intoxicației acute cu medicamente. Spre exemplu, alcalinizând intenționat fluidul intratubular cu bicarbonat de sodiu sau alți compuși bazici, accelerăm considerabil viteza de eliminare renală a substanțelor slab acide. De menționat, că eliminarea substanțelor medicamentoase și a metaboliților lor cu urina este diminuată în caz de insuficiență renală.

Eliminarea digestivă

Pe cale digestivă sunt eliminate substanțele medicamentoase, care fiind administrate oral nu se absorb la nivel gastrointestinal (carbonatul de calciu, compușii magneziului, compușii aluminiului, antibioticele din clasa aminoglicozidelor, sulfamidele neabsorbabile, chelații tetraciclinei etc.).

Prin intermediul secreției biliare, medicamentele ajung în lumenul intestinal (tab. 7). La acest nivel funcționează trei tipuri de transport, specifice pentru anioni,

Tabelul 7

Medicamente eliminate prin secreție biliară

Nr. d/o	*Denumirea medicamentului*	*Nr. d/o*	*Denumirea medicamentului*
1	Amitriptilina	15	Indometacina
2	Ampicilina	16	Morfina
3	Carbamazepina	17	Muscarincolinolitice cuaternare
4	Carbenoxolona	18	Nortriptilina
5	Cloramfenicolul	19	Ouabaina
6	Cromoglicatul disodic	20	Pesticide (clordecona)
7	Daspona	21	Rifampicina
8	Digitoxina	22	Steroizi
9	Digoxina	23	Rulabromftaleina
10	Eritromicina	24	Sulindacul
11	Estradiolul	25	Tetraciclina
12	Fenilbutazona	26	Warfarina
13	Fenobarbitalul		
14	Fenotiazine		

cationi şi molecule neionizate. Sistemele biliare de transport pentru anioni şi cationi sunt similare cu cele de la nivelul tubului contort proximal. Prin implicarea acestora, concentraţiile medicamentelor realizate la nivelul căilor biliare pot depăşi concentraţiile plasmatice. Unele medicamente ajunse prin procesul de secreţie biliară în intestin, se reabsorb la acest nivel şi intră în circuitul enterohepatic. Acest circuit persistă până când biotransformările şi excreţia renală sau digestivă realizează eliminarea totală a medicamentelor. Totuşi acest circuit se poate utiliza pentru a acţiona, de exemplu, cu remedii antimicrobiene asupra microflorei, localizate în căile biliare şi colecist.

Excreţia salivară

Unele medicamente sunt excretate activ în salivă. Deoarece pH-ul salivei (6,5) este mai mic decât al plasmei (7,4), raportul concentraţiei salivă/plasmă este subunitar pentru acizii slabi şi supraunitar pentru bazele slabe. Eliminarea salivară a medicamentelor prezintă o importanţă practică redusă, excepţie prezentând anumite situaţii concrete. De exemplu, eficienţa terapeutică a rifampicinei în infecţiile nazofaringiene cu meningococ se poate explica prin realizarea unor concentraţii salivare eficiente ale acestui antibiotic.

În căile de eliminare, medicamentele pot manifesta şi acţiunea lor locală, de exemplu, iritantă. Astfel, mercurul, plumbul, bismutul, fierul eliminându-se de către glandele mucoasei bucale, provoacă inflamaţie gingivală – gingivită. Reacţionând în pungile gingivale cu hidrogenul sulfurat, ele formează compuşi, care colorează marginea gingiilor în culoarea sur-violetă – „lizereu" gingival.

Eliminarea salivară a medicamentelor a fost sugerată încă din 1932, iar ulterior dovedită atât la om, cât şi la animal pentru numeroase medicamente: peniciline şi alte antibiotice, salicilaţi, barbiturice. În ultimele decenii a fost dovedită excreţia salivară a litiului, anticonvulsivantelor din grupa fenitoinei, diazepamului, cefalosporinelor, digoxinei etc. (tab. 8).

Tabelul 8

Eliminarea salivara a medicamentelor

Medicament	*Concentraţia salivară /concentraţia plasmatică*	*Medicament*	*Concentraţia salivară /concentraţia plasmatică*
Acetaminofen	1,40	Litiu	3
Acetazolamidă	0,009	Metotrexat	0,042
Amitriptilină	0,13	Metilpredisolon	5,2
Amobarbital	0,36	Metoprolol	2,9
Ampicilina	0,03	Nitrazepam	0,057
Amfetamina	2,76	Nortriptilină	0,14
Antipirină	0,92	Penicilină V, G	0,1
Acidul acetilsalicilic	0,27	Pentobarbital	0,42
Cafeina	0,55	Primidonă	0,97
Carbamazepină	0,26	Procainamidă	3,5
Cefalexină	0,30	Propranolol	12
Cloramfenicol	0,25	Chinidină	0,51
Cloxacilină	0,30	Streptomicină	0,15

Continuare tabelul 8

Ciclofosfamidă	0,77	Sulfacetamidă	0,92
Diazepam	0,03	Sulfadiazină	0,31
Digoxin	0,66	Sulfametoxazol	0,074
Eritromicină	0,21	Sulfapiridină	0,81
Etosuximidă	1,04	Sulfatiazol	0,23
Fenitoină	0,1	Teofilină	1,5
Fenobarbital	0,4	Tolbutamidă	0,012
Izoniazidă	1,02	Trimetoprim	1,26
Lidocaină	1,78	Acid valproic	0,06
Lincomicină	0,086		

(După Wolfang A. Ritschel şi Gregory L. Kearns – „Handbook of Basic Pharmacokinetics" – 5-th Edition 1999, pg. 212 – modificat), Ion Fulga – „Farmacologie" – Bucureşti, 2004, p. 631-632.

Multe medicamente sunt secretate de către glandele salivare în salivă, probabil prin simpla difuziune. Trecerea depinde numai de liposolubilitatea medicamentului. Medicamentele cu liposolubilitate mare în plasmă şi la pH-ul salivar trec uşor din plasmă în salivă. S-a evidenţiat totuşi apariţia salivară şi a unor medicamente cu liposolubilitate redusă, fără a fi încă elucidat mecanismul apariţiei lor salivare. Concentraţia salivară a medicamentelor poate fi folosită pentru monitorizarea terapiei, având avantajul unei metode neinvazive, în cazul tratamentelor prelungite cu medicamente antiepileptice, teofilină, salicilaţi.

Eliminarea salivară a medicamentelor justifică, în parte cel puţin, numeroasele **reacţii adverse** ce pot apărea **la nivelul cavităţii bucale** în cazul utilizării unor medicamente din cele mai diferite grupe farmacologice.

În afara consecinţelor bucale ale utilizării medicamentelor trebuie luate în consideraţie şi posibilele reacţii adverse toxice dismorfogene induse de diferitele categorii de medicamente utilizate frecvent în practica stomatologică, **medicamente** care vor fi deci **contraindicate în sarcină şi în perioada alăptării** (vezi tab. 10).

Excreţia cu laptele matern

Multe din medicamentele prezente în sângele matern sunt depistate şi în lapte. Transferul lor din sânge în lapte se realizează în funcţie de pH. Întrucât laptele este în general mai acid decât plasma, bazele slabe tind să se concentreze aici într-o măsură mai mare decât acizii slabi. Studiile au demonstrat, că multe din medicamentele eliminate prin secreţia lactată pot prezenta risc pentru sugari, de exemplu, penicilina induce hipersensibilitate la copii, iar acidul nalidixic şi sulfonamidele determină anemie hemolitică. În acelaşi timp, trecerea medicamentelor în laptele matern poate fi folosită cu scopul tratamentului unor afecţiuni ale glandelor mamare.

Eliminare pe cale respiratorie

Prin pulmoni se elimină substanţele volatile, administrate sub formă de vapori sau gaze (eterul, protoxidul de azot, ftorotanul), iar uneori şi în stare lichidă (etanolul). Eliminarea pe cale respiratorie poate fi intensificată prin mărirea ventilaţiei pulmonare. Ultima are întrebuinţare în chirurgie atunci când trebuie redus timpul de revenire a bolnavului din starea de anestezie generală.

Eliminare cutanată. Prin piele, substanțele medicamentoase pot fi eliminate în două moduri:

- prin secrețiile glandelor sudoripare;
- și prin secrețiile glandelor sebacee.

Uneori eliminarea la acest nivel poate fi utilă în farmacoterapie, ca de exemplu: griseofulvina, utilizată pentru tratamentul micozelor cutanate. Prin piele se elimină substanțe ca arsen (As), iod (I^-), brom (Br^-), metale grele, uleiuri volatile etc.

Eliminarea prin secrețiile lactate și lacrimală sunt căi accesorii de eliminare (ioduri, bromuri, antibiotice).

1.9. Parametrii farmacocinetici de bază ai transformării medicamentelor în organism

Procesele de transformare a substanțelor medicamentoase în organism (soarta medicamentelor) sunt caracterizate cantitativ printr-un șir de parametri farmacocinetici. În continuare ne vom referi la principalii dintre ei: biodisponibilitatea după administrarea orală, volumul aparent de distribuție, coeficientul distribuției, clearance-ul, timpul de înjumătățire și concentrația plasmatică.

Biodisponibilitatea (BD) prezintă raportul dintre cantitatea de medicament absorbită în sânge în formă neschimbată din doza administrată într-o anumită formă farmaceutică și viteza de absorbție.

Valorile mici ale biodisponibilității indică o absorbție incompletă, care poate fi determinată de proprietățile fizico-chimice ale substanței, tranzitul intestinal accelerat, precum și inactivarea acesteia la trecerea prin ficat.

Biodisponibilitatea se determină în procente (*BD %*) după următoarele formule matematice (L.F. Holodov și al., 1985; V. Stroescu, 2001).

$$Bd\% = \frac{Cpo}{Cpiv} \cdot 100 \text{ sau } F = \frac{Cpo}{Cpiv}, \text{ unde}$$

Cpo – concentrația plasmatică a medicamentului după administrarea orală;

Cpiv – concentrația plasmatică după administrarea intravenoasă a aceleiași doze de medicament;

F – fracția din cantitatea de medicament utilizată oral ajunsă în sânge.

Valoarea biodisponibilității poate fi determinată și după aria de sub curba concentrației (*ASC*) în funcție de timp:

$$Bd\% = \frac{ASCo}{ASCiv} \cdot 100, \text{ unde}$$

ASCo – aria de sub curba concentrației medicamentului la administrare orală;

ASCiv – aria de sub curba concentrației medicamentului la administrare intravenoasă.

Volumul aparent de distribuție (Vd) prezintă volumul total de lichid în care s-a dizolvat medicamentul după distribuția sa în organism. Se calculează după formula:

$$Vd = \frac{D}{Co}, \text{ unde}$$

D – notează cantitatea administrată de medicament, ce se exprimă, de regulă, în mg;

C_0 – concentrația plasmatică inițială ce se exprimă în mg/l.

Vd se exprimă în litri (l) sau l/kg.

Când valoarea *Vd* este de circa 3 litri, indică că distribuția medicamentului s-a produs în lichidul vascular. Valorile *Vd* în jur de 12 litri desemnează distribuția extracelulară a medicamentului, iar cele aproape de 41 litri – repartizarea preparatului în toate spațiile hidrice din organism. Pentru medicamentele care se distribuie în țesuturi, concentrația plasmatică este mică în raport cu cea tisulară, deci, valoarea *Vd* va fi mare (ex., la digoxină).

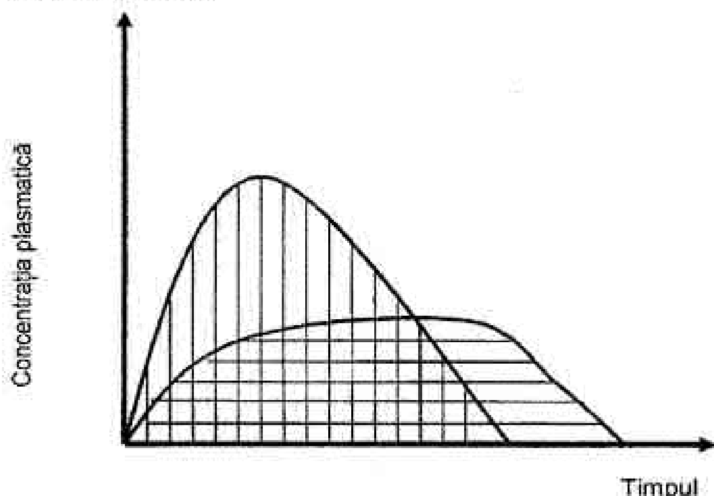


Fig. 4. *Model de determinare a ariei de sub curba concentrației (ASC)*

Coeficientul de distribuție (Kd) reflectă capacitatea medicamentului de a se acumula în țesut. Se calculează după formula:

$$Kd = \frac{Ct}{Cp}, \text{ unde}$$

C_t – concentrația preparatului într-un țesut oarecare;

C_p – concentrația preparatului în sânge.

Clearance-ul medicamentelor desemnează viteza de epurare în raport cu concentrația produsului farmaceutic în lichide biologice. Se disting câteva tipuri de clearance. În continuare expunem două dintre ele:

1. Clearance-ul plasmatic total (CLp) caracterizează activitatea sumară a tuturor mecanismelor de epurare a plasmei sanguine de către preparatul dat calculată după formula:

$$CL_p = K_e \cdot V_d, \text{ unde}$$

K_e – constanta de epurare (proprie medicamentului);

V_d – volumul aparent de distribuţie.

2. *Clearance-ul renal* (CL_r) este determinat prin relaţia:

$$CL_{r\,(ml/min)} = U \cdot V/P, \text{ unde:}$$

U – concentraţia medicamentului / ml urină;

V – volumul urinar / min;

P – concentraţia medicamentului / ml plasmă.

În cazul compuşilor ultrafiltraţi glomerular, nesupuşi secreţiei şi reabsorbţiei ulterioare (creatinina, inulina), valoarea CL_r echivalează cu rata filtrării glomerulare (125-130 ml/min). Cunoaşterea *clearance-ului* este importantă în cazul insuficienţei organului renal de eliminare, deoarece permite estimarea riscului de acumulare a medicamentului administrat.

Timpul de înjumătăţire sau perioada de semieliminare a preparatului, notată convenţional prin t ½, este timpul eliminării din organism a unei jumătăţi din doza administrată şi absorbită, şi care corespunde timpului de reducere de două ori a concentraţiei plasmatice a preparatului. Cunoaşterea timpului de înjumătăţire este importantă pentru stabilirea dozelor de administrare şi a intervalelor dintre ele: determinarea timpului în care concentraţia preparatului în sânge la suspendarea tratamentului scade până la zero; constatarea instalării unei concentraţii constante a preparatului în sânge la administrarea repetată a acestuia. Valoarea timpului de înjumătăţire depinde de volumul de distribuţie, clearance-ul plasmatic şi particularităţile maladiei supuse tratamentului.

Capitolul 2. FARMACODINAMIA GENERALĂ

Farmacodinamia reprezintă fundamentul cunoştinţelor în domeniul farmacologiei. Ea descrie modul de acţiune a medicamentelor asupra organismului, efectele lor terapeutice şi secundare, precum şi posibilitatea utilizării lor cu scop profilactic şi curativ.

2.1. Posologie

Doza este cantitatea de medicament administrată cu un scop anume sau care a pătruns ocazional în organism. Se exprimă în unităţi metrice (gram, decigram, centigram, miligram, microgram etc.), unităţi de volum (mililitri, picături) şi unităţi convenţionale biologice de acţiune (UA).

Stabilirea dozei se face în funcţie de vârstă, masa corporală şi sexul bolnavului, particularităţile farmacocinetice ale preparatului, natura maladiei, starea de toleranţă, dependenţă, ritmul biologic etc.

Actualmente clasificarea dozelor se efectuează în felul următor:

I. În funcţie de efectul terapeutic:

1. *Doza terapeutică minimă* – cantitatea minimă de medicament care provoacă efect terapeutic minim;
2. *Doza terapeutică maximă* – cantitatea maximă de medicament care poate exercita cel mai exprimat efect terapeutic fără a provoca efecte toxice. Diferenţa dintre doza terapeutică minimă şi cea maximă se numeşte *latitudine terapeutică*;
3. *Doza optimă* – cantitatea de medicament care asigură efecte optime;
4. *Doza toxică* – cantitatea de medicament, care depăşeşte doza terapeutică maximă şi la care apar reacţii toxice. Acestea din urmă periclitează funcţiile unor organe sau chiar ale organismului în ansamblu;
5. *Doza letală* – cantitatea minimă de medicament care provoacă moartea individului.

II. În funcţie de modul de administrare:

1. *Doza parţială* – cantitatea de substanţă administrată la o priză;
2. *Doza nictemerală* – suma dozelor parţiale administrate timp de 24 ore;
3. *Doza totală* (de cură) – suma dozelor parţiale pentru toată durata curei de tratament;
4. *Doza de atac* – doza administrată la începutul unui tratament pentru a obţine o concentraţie rapidă şi înaltă a preparatului în sânge. Ea prezintă, de regulă 1/3 sau 1/4 din doza totală;
5. *Doza de întreţinere* – doza administrată pentru menţinerea unei concentraţii stabile a preparatului în sânge şi a efectului terapeutic eficient;

6. *Doza unică* – doza administrată o singură dată pe parcursul curei de tratament;
7. *Doza de depozit* – doza unică cu efect prelungit (zile, săptămâni sau luni).

III. Doze folosite în experimentarea medicamentelor:

1. *Doza eficace medie* (DE 50) – doza care asigură un anumit efect farmacologic la 50% din lotul de animale supuse experimentului;
2. *Doza letală medie* (DL 50) – doza care condiționează moartea a 50% din animalele supuse experimentului sau supraviețuirea a 50% din acestea;
3. *Indicele terapeutic* (IT) – raportul DL 50/ DE 50.

La un indice terapeutic mai mare de 10, substanța studiată poate fi utilizată în scop terapeutic în doze medii.

IV. Principiile dozării substanțelor medicamentoase la copii. La copii, în deosebi la nou-născuți, farmacocinetica și eficiența preparatelor prezintă un șir de particularități. De aceea, dozarea preparatelor la copii se efectuează după anumite formule, care țin cont de vârsta și/sau greutatea copilului. Expunem câteva dintre ele (I.V.Markova ș.a., 1979):

$$A = B\frac{a}{a+12}; \qquad A = B\frac{c}{70}; \qquad A = B\frac{\text{vârsta în luni}}{150}, \text{ unde}$$

A – doza pentru copil;
B – doza pentru adult;
a – vârsta copilului în ani;
c – masa corporală a copilului în kilograme.

Trebuie menționat faptul, că dozarea medicamentelor la copii trebuie făcută cu o deosebită prudență, deoarece se pot produce accidente chiar la dozele calculate după formulele de mai sus.

Cu mult mai precise rezultatele se obțin la determinarea dozei, după calculul la unitatea de suprafață a corpului – indice integral, care ține cont de înălțime, masă, sex și vârstă și care influențează metabolismul bazal, indicele cardiac și un șir de alte valori funcționale importante.

2.2. Mecanismele de acțiune ale preparatelor farmacologice

Mecanismele de acțiune ale medicamentului:

1. Mecanism de acțiune asupra receptorilor membranari, citoplasmatici, nucleari.
2. Mecanism de acțiune la nivelul enzimelor, inhibiție enzimatică, mecanism de fals substrat, mecanism de coenzimă, dizlocuirea coenzimei cu peapoenzimă.
3. Mecanism de acțiune asupra canalelor ionice: blocante, deschizătoare (openeri).
4. Mecanism de acțiune asupra eliberării de substanțe endogene active (autocoizi).
5. Mecanism de acțiune direct asupra aparatului genetic al celulei.

6. Mecanisme de acțiune fizico-chimice simple (chelatori, substanțe radioopace, iritante, astringente, absorbante, adsorbante, protectoare, izotopi radioactivi și altele).
7. Mecanism de acțiune asupra transportorilor substanțelor endogene active (și, mai ales, al neuromediatorilor).

Substanțe medicamentoase sunt extraordinar de multe, însă mecanismele primare de acțiune ale lor sunt considerabil mai puține. De aceea, tipizarea acestor mecanisme permite de a înțelege mai bine natura efectelor farmacologice posibile la nivelul celular și a prognoza modificarea acelor sau altor procese fiziologice, biochimice.

Acțiunea medicamentelor la nivel celular, inițiată prin formarea complexului medicament-receptor, are consecințe celulare, tisulare și consecutiv la nivelul diferitelor sisteme și aparate ale organismului. Între acțiunea primară a medicamentului la nivelul molecular și apariția efectului farmacodinamic global, se interpun însă multiple etape intermediare, care interesează celulele, țesuturile, sistemele și organele, declanșând reacții și contrareacții în cadrul mecanismelor homeostatice generale (reflexe compensatorii, fenomene de adaptare, reglări de tip retroaferent). Astfel, efectul farmacodinamic global, la nivelul organismului integru, apare ca rezultantă a consecințelor induse de acțiunea medicamentului și a reacțiilor compensatorii, declanșate consecutiv în cadrul mecanismului homeostatic global al organismului.

Se disting următoarele mecanisme tipice de acțiune a substanțelor medicamentoase, în dependență de nivelul de acțiune.

Acțiunea la nivelul membranelor celulare

Reproducerea acțiunii ligandului natural („efectul mimetic"). Acest tip de interacțiune se observă de obicei în acele cazuri, când substanța medicamentoasă posedă asemănare fizico-chimică înaltă cu acel sau alt ligand natural (cu mediatorul, hormonul, autocoidul). Interacționând cu receptorii acestuia, astfel de preparat provoacă același complex de modificări în celulă, ca și ligandul natural (endogen), adică posedă activitate intrinsecă. Ca rezultat, poate fi activarea sau inactivarea funcției respective și alte modificări caracteristice. Prin acest tip de mecanism acționează foarte mulți analogi sintetici ai hormonilor, mediatorilor, autocoizilor. Sensul creării lor, este obținerea preparatelor „mimetice" (adrenomimeticelor, colinomimeticelor etc.) cu acțiune mai pronunțată, mai stabilă, mai îndelungată, decât la liganzii naturali.

Blocul competitiv al acțiunii ligandului natural – „efectul litic". Acest efect se observă în acele multe cazuri, când substanța medicamentoasă numai cu o parte a moleculei este asemănătoare cu ligandul endogen. Aceasta s-a dovedit a fi suficient, ca preparatul să se lege mai mult sau mai puțin dur cu unul din sectoarele (situsurile) funcționale ale receptorului și să formeze deasupra întregului receptor un ecran, întrerupând accesul ligandului la el. Deoarece asemănarea chimică a preparatului cu ultimul este numai parțială, acesta nu poate reproduce acele modificări în receptor, pe care le provoacă ligandul natural, cursul reacției fiziologice sau biochimice respective blochându-se. Preparatul parcă ar concura cu reglatorul endogen pentru punctul comun de aplicare. Acest mecanism de acțiune este deosebit de important,

deoarece permite de a dirija mersul reacţiei fiziologice, iar remediile respective au obţinut denumirea de antagonişti competitivi, care nu posedă activitate intrinsecă. După acest principiu acţionează colino- şi adrenoliticele, antihistaminicele, unele anticoagulante, preparatele antitumorale şi bacteriostatice etc.

Interacţiunea necompetitivă sau alosterică. Esenţa acestui tip de interacţiune constă în faptul, că moleculele proteice enzimatice mari şi a membranelor celulare deopotrivă cu centrul activ sau receptorul principal (de ordinul 1), care efectuează reacţia specifică, au în afara lui receptori suplimentari (de ordinul 2), prin care are loc reglarea vitezei reacţiei enzimatice sau reactivităţii, receptorului la ligandul lui natural. La legarea cu receptorii alosterici a activatorilor naturali sau inhibitorilor (substraturilor, produselor reacţiei, hormonilor, autocoizilor) are loc modificarea structurii spaţiale (a conformaţiei) a moleculei enzimatice sau a receptorului principal (de ordinul 1) sau deschiderea/închiderea lui pentru substrat, mediator. Activarea sau inhibarea necompetitivă, probabil, este unul din mecanismele frecvente de acţiune a remediilor medicamentoase. Spre deosebire de „mimetice" sau „litice" competitive (blocante), preparatele în acest caz nu interacţionează direct cu receptorul principal şi nu intră în competiţie cu ligandul lui. În calitate de exemplu poate servi o grupă importantă şi pe larg utilizată de psihosedative şi anticonvulsivante – derivaţii benzodiazepinici, acţiunea cărora este legată de creşterea sensibilităţii alosterice a receptorilor, inhibitori în membranele neuronilor, la mediatorul lor – acidul gama aminobutiric (GABA).

Activarea sau inhibarea enzimelor intra- şi extracelulare. În calitate de exemplu al efectului activator poate servi sporirea activităţii enzimelor microzomale hepatice de către barbiturice, a enzimelor utilizării glucozei - de către insulină. La exemplul tipic de inhibare a funcţiei enzimelor se referă acţiunea remediilor anticolinesterazice, efectul inhibitoarelor monoaminooxidazei etc.

Modificarea funcţiilor sistemelor transportoare şi permeabilităţii membranelor celulare şi organitelor. Acesta este unul din mecanismele tipice importante de acţiune a medicamentelor. O astfel de acţiune poate avea următoarele rezultate:

- inhibarea selectivă a funcţiei mecanismelor transportatoare specifice, care asigură transferul activ al ionilor şi metaboliţilor; prin acest mecanism, deşi în diferitele organe şi cu diverse procedee, acţionează glicozidele cardiace, unele diuretice, simpatolitice, antidepresive etc. De exemplu, glicozidele cardiace inhibă enzima Na^+, K^+-ATP-aza;
- inhibarea enzimelor metabolismului celular (anticolinesterazicele inhibă colinesteraza, antigutoasele – xantinoxidaza ş.a.);
- inhibarea sistemelor transportatoare, prin intermediul cărora unele medicamente penetrează celula (probenecidul reţine eliminarea penicilinelor).

a. Stabilizarea membranelor celulare şi subcelulare (de exemplu, lizozomale), prin legarea preparatelor de componentele lor; astfel, în special, acţionează antiinflamatoarele steroidiene şi nesteroidiene, antialergicele, unele preparate antihipoxante; această acţiune a lor se utilizează în inflamaţie, şocul traumatic şi combustiţional, hipoxie acută, cu scopul profilaxiei pierderii de către celule a ionilor, enzimelor şi metaboliţilor importanţi, reţinerii autoli-

zei, ca urmare a ieşirii în citozol a enzimelor lizozomale, micşorării edemului tisular inflamator etc.

b. Diminuarea permeabilităţii canalelor membranare pentru sodiu şi calciu, fie pe contul remediilor care acţionează specific (coronarodilatatoarele, antiepilepticele, antiaritmicele), fie în urma acumulării fizice a substanţelor cu lipoidotropism înalt ca eterul, ftorotanul şi altele, care modifică proprietăţile electrofiziologice ale membranei şi provoacă starea de narcoză.

c. Acţiunea la nivelul proceselor extracelulare. La acest nivel acţionează, de regulă, majoritatea chimioterapicelor, antacidelor (substanţele ce neutralizează acidul clorhidric al sucului gastric), diureticele osmotice (manitolul), purgativele saline (sulfatul de magneziu).

d. În organism există celule izolate sau grupuri de celule, care posedă aşa-numite sisteme pragale sau sisteme de pornire. Activitatea lor se bazează pe mecanismul declanşator. De exemplu, recepţionarea impulsului nervos declanşează eliminarea mediatorilor chimici din terminaţiunile nervoase. Apomorfina excită chimioreceptorii din ventriculul IV al bulbului rahidian, declanşând voma.

Dereglarea structurii funcţionale ale macromoleculelor (ADN, ARN, proteine). Dereglarea are loc datorită legării covalente a remediilor medicamentoase de componentele moleculelor, astfel acţionează multe preparate antitumorale, antivirale, antimicrobiene etc.

Bineînţeles, că mecanismele tipice de acţiune a medicamentelor enumerate nu epuizează toate căile posibile de influenţă a lor asupra metabolismului şi funcţiei celulelor.

2.3. Farmacoreceptorii şi interacţiunea medicament-receptor

Una dintre acţiunile specifice ale medicamentelor este cea asupra unor structuri biologice specializate numite **receptorii farmacologici** sau **farmacoreceptori**. Acestea sunt macromolecule proteice care au capacitatea de a recunoaşte şi lega specific molecule mici (mediatori, medicamente) formând complexe, care comandă acţiuni biologice. Efectele farmacologice ale medicamentelor, ce nu ţin de interacţiunea cu farmacoreceptorii şi care poartă un caracter chimic, fizic sau fizico-chimic, sunt semnate ca acţiuni nespecifice.

O mare parte de medicamente folosesc în calitate de receptori proteine reglatoare. Complexele formate declanşează acţiuni biologice specifice. Se cunosc mai multe tipuri de receptori implicaţi în medierea semnalelor iniţiate de diverse structuri endogene: hormoni, neuromediatori, autocoizi (histamina, serotonina, prostaglandinele etc). Rolul de receptori poate fi exercitat şi de diferite echipamente enzimatice (acetilcolinesteraza, monoaminoxidaza, dihidrofolat-reductaza etc.), a căror activitate este inhibată, sau mai rar, stimulată de către agenţii medicamentoşi. Unele organite celulare (subunităţi ribozomale, mitocondriale, nucleare, membrana lizozomală ş.a.), de asemenea, pot servi drept receptori pentru diverse medicamente.

Acţiunea modulatoare a receptorilor poate fi exercitată direct asupra unor structuri efectoare sau poate fi transmisă acestora prin intermediul unor „mesageri

secundari". Cea de-a doua modalitate se datorează unor procese cu evoluție secvențială. Structuri caracterizate ca mesageri secunzi sunt: AMPc, GMPc, sistemul Ca^{2+}, localizați pe membrana celulară. Activitatea acestora, modifică funcționalitatea elementelor citoplasmatice efectoare.

După caracterul interacțiunii medicamentului cu receptorii, se disting substanțe agoniste și antagoniste. *Agonist* este medicamentul, capabil să se cupleze cu receptorul specific, datorită afinității sale față de acesta. Cuplajul se soldează cu manifestarea efectului farmacologic specific. Efectul declanșat de substanța agonistă poartă denumirea de *„activitate intrinsecă"* (lăuntrică). Acțiunea stimulatoare a agoniștilor asupra receptorilor poate duce la activarea sau inhibarea funcției celulelor. Substanțele medicamentoase, care se leagă cu receptorii, dar nu induc un efect specific caracteristic pentru stimularea receptorului, poartă denumirea de *antagoniști*. Există structuri cu o poziție tranzitorie între agoniști și antagoniști, desemnați ca „agoniști parțiali".

2.4. Factorii care influențează farmacodinamia medicamentelor

Dozele terapeutice medii pentru adulți și copii, prezente în Farmacopee și diferite ghiduri, sunt nu altceva, decât o orientare în lucrul medicului. Ele necesită corective chibzuite – aducerea acestor doze în concordanță cu „factorii interni", adică cu particularitățile bolnavului dat, condițiile de tratament ale lui, cu necesitatea administrării concomitente a unui șir de medicamente.

Factorii care influențează acțiunea substanțelor medicamentoase se grupează în:

A. Factori dependenți de medicament;
B. Factori dependenți de organism;
C. Factori dependenți de mediul ambiant.

A. Factorii dependenți de medicament

Structura chimică

Proprietățile farmacologice ale substanțelor medicamentoase în mare măsură depind de structura lor chimică – prezența grupărilor funcționale active, forma și diametrul moleculelor, solubilitate. Substanțele cu structură chimică similară posedă, de regulă, proprietăți farmacologice comune. Spre exemplu: diferiți derivați ai acidului barbituric inhibă sistemul nervos central și se utilizează în calitate de hipnotice și anticonvulsivante. Totodată, există situații, când substanțele cu structura chimică asemănătoare, manifestă proprietăți farmacologice diferite, de exemplu, hormonii sexuali masculini și feminini. Se cunosc și cazuri, când preparatele cu structură chimică diversă posedă proprietăți farmacologice identice, *de exemplu,* morfina și trimeperidina.

Cunoașterea dependenței acțiunii medicamentelor de structura lor chimică are importanță aplicativă, întrucât permite sinteza dirijată a substanțelor medicamentoase noi. Spre exemplu, implementarea în practica medicală a analgezicelor stupefiante (trimeperidină, fentanil, pentazocină) a devenit posibilă datorită sintezei unor compuși chimici analogi cu cei de origine vegetală (morfina).

Forma farmaceutică

Pentru obţinerea formei farmaceutice sunt folosite diverse substanţe auxiliare (excipienţi). Ultimele influenţează asupra caracterului interacţiunii medicamentului cu organismul, modificând activitatea proceselor de absorbţie, distribuţie şi epurare a acestuia. Spre exemplu, pentru prepararea unguentelor oftalmice se utilizează ca excipient vazelina cu lanolina în raport 9:1. Vazelina asigură acţiunea medicamentului pe suprafaţa ţesutului, iar lanolina contribuie la absorbţia principiului activ din unguent.

Pentru prevenţia unor efecte nedorite ale medicamentelor, acestea se produc sub formă de capsule sau comprimate filmate. Astfel, preparatele ce conţin fier se produc sub formă de capsule sau comprimate filmate, pentru a evita contactul fierului cu mucoasa bucală. Hidrogenul sulfurat din cavitatea bucală poate reacţiona cu fierul, formând sulfat de fier, care colorează emalul dinţilor în culoare neagră.

Doza

Doza reprezintă un parametru de ordin cantitativ, de care depinde geneza efectelor farmacodinamice şi intensitatea lor. Valoarea dozei necesare pentru obţinerea unui anumit efect este o caracteristică a fiecărei substanţe medicamentoase. Doza determină viteza, caracterul, potenţa şi durata acţiunii medicamentului.

B. Factorii dependenţi de organism

Specia

Sensibilitatea naturală a organismului faţă de medicamente variază în dependenţă de particularităţile individuale ale organismului, determinate de statutul biochimic, activitatea sistemului nervos, cardiovascular, gastrointestinal, excretor etc. Spre exemplu: omul, broaştele, cobaii, pisicile sunt mai sensibili faţă de glicozidele cardiace, comparativ cu iepurii, şobolanii şi şoarecii.

Masa corporală

De regulă, doza preparatului este direct proporţională cu greutatea corporală a bolnavului, care se calculează în miligrame la 1kg corp.

Dozele terapeutice medii şi maximale stabilite oficial „pentru adulţi" sunt prevăzute pentru bolnavii cu vârstă între 25 şi 60 de ani. Sexul, masa şi dimensiunile corpului în acest caz nu se iau în consideraţie, dozele sunt calculate pentru „bolnavul mediu".

Ele se micşorează pur empiric persoanelor de statură şi masă mică, cu deviere în dezvoltare, pacienţilor caşectizaţi şi slăbiţi.

Dozajul unor medicamente (indicaţiile despre aceasta se conţin în instrucţiuni) se efectuează la 1 kg masă corporală. Cu mult mai precise rezultate se obţin în calculul la unitatea de suprafaţă a corpului – indice tabelar integral, care ia în consideraţie statura, masa, sexul, vârsta omului şi cu care sunt legate metabolismul bazal, indexul cardiac şi un şir de alte valori funcţionale importante.

Vârsta

Vârsta are importanţă pentru stabilirea dozelor şi pentru profilaxia unor efecte secundare. În funcţie de vârstă se disting următoarele tipuri de doze:

a) *doza pentru adult*, care corespunde cantităţii de medicament administrată unui bărbat adult de circa 20-25 de ani cu greutate medie de 70-80 kg;

b) *doza pentru bătrân* (peste 60 de ani) reprezintă de obicei, 2/3 – 3/4 din doza pentru adult. În cazul bătrânilor, multe medicamente sunt mai toxice (morfina, alcoolul, nitriţii, alcaloizii), iar altele pierd din eficacitate, de aceea doza lor trebuie mărită (hipnoticele, sedativele). Diferenţele observate în ajustarea dozei la bătrâni prezintă consecinţa existenţei unui echipament enzimatic modificat, a unor deficienţe funcţionale, hormonale sau afecţiuni specifice vârstei;

c) *doza pentru copil* se stabileşte reieşind din particularităţile acestuia. Astfel, în primii trei ani de viaţă, dezvoltarea fizică şi psihică are un ritm extrem de rapid, iar echipamentul enzimatic este incomplet (metodele de calcul a dozelor pentru copii sunt expuse în compartimentul „Posologie").

Prudenţă deosebită necesită administrarea medicamentelor bolnavilor cu vârsta de limită – bătrânilor şi copiilor mici. Studiul particularităţilor de reacţionare a pacienţilor, categoriilor de vârste superioare este obiectul **farmacologiei geriatrice**. De regulă, la astfel de bolnavi, deopotrivă cu modificările de vârstă, persistă simultan câteva maladii cronice şi cu mult mai frecvent utilizează remedii cardiovasculare, diuretice, sedative, hipnotice etc.

Farmacocinetica la aceşti pacienţi este esenţial modificată. Ca urmare a diminuării circulaţiei în tractul gastrointestinal şi rinichi este încetinită absorbţia medicamentelor şi scade viteza eliminărilor, considerabil suferă procesele de detoxifiere a preparatelor în ficat.

Se modifică şi distribuirea medicamentelor: în plasmă scade concentraţia albuminelor, care leagă substanţele medicamentoase, scade cantitatea totală de apă în organism, masa musculară, totodată adeseori creşte volumul ţesutului adipos. În fine, remediile medicamentoase mai lent ating concentraţii sanguine de vârf, însă semnificativ mai lung şi la un nivel înalt se reţin în el. Considerabil se reduc rezervele funcţionale şi biochimice de adaptare, în primul rând a sistemelor nervos central şi cardiovascular, adeseori scade toleranţa la glucide, creşte predispunerea spre dezvoltarea hipoxemiei şi acidozei, trombogeneză.

Modificările de vârstă a vaselor şi diminuarea funcţiei cardiace duc la scăderea progresivă a circulaţiei sanguine în general şi, îndeosebi a celei cerebrale şi coronariene, creierul se micşorează în volum (în mediu cu 10 – 15% către 75 de ani), scade şi numărul neuronilor. În consecinţă, suferă considerabil mecanismele reglatoare de susţinere a homeostaziei. Pe acest fondal sporeşte probabilitatea influenţei medicamentelor asupra reacţiilor hipotensive acute, cu tulburări ale circulaţiei cerebrale, coronariene, se amplifică tulburările coordonării mişcărilor, efectele inhibitoare ale medicamentelor psihotrope etc.

De aceea, pacienţilor peste 60 de ani, dozele majorităţii preparatelor este necesar de a le micşora cu ⅓ – ½ din dozele terapeutice medii „pentru adulţi". Deşi, are

loc această rectificare, frecvenţa generală a reacţiilor nedorite la bolnavii în vârstă de câteva ori este mai mare, decât la bolnavii de vârstă medie. Administrarea medicamentelor cu toxicitate înaltă acestor bolnavi este destul de primejdioasă şi necesită prudenţă mare. În acest caz, dacă este posibil, se recomandă fitopreparate care sunt mai inofensive.

Cu studiul particularităţilor farmacodinamicii remediilor terapeutice şi profilactice la copii se ocupă **farmacologia pediatrică**. Principiul general se poate considera următorul: cu cât e mai mic copilul, cu atât mai imperfecte sunt mecanismele de reglare nervoasă şi umorală a homeostaziei, funcţia de detoxifiere a xenonobioticelor, rezistenţa organismului, cu atât mai mare este vulnerabilitatea şi instabilitatea psihicii, sistemului endocrin, proceselor de creştere şi dezvoltare. Sistemul enzimelor microzomiale în ficat şi alte organe se formează la nou-născuţi către sfârşitul a 1-2 săptămâni, însă atinge dezvoltarea definitivă numai la încheierea maturării sexuale.

Toţi aceşti factori se iau în consideraţie la stabilirea dozelor maxime nictemirale şi pentru o dată copiilor de diferite vârste (tabelele respective în Farmacopee şi ghiduri). Calculul dozei pentru preparatele, ce n-au fost incluse în tabele, se poate efectua cu ajutorul unor formule şi reguli. Aceste calcule sunt deosebit de aproximative, în plus copilul bolnav (mai ales, cu vicii în dezvoltare) după masa corporală, statura (talia) şi dezvoltarea psihicii poate fi cu una-două categorii mai mici decât cea adevărată.

Pe starea reală urmează de a se baza şi la elecţia dozei. În general, medicamentele cu toxicitate înaltă (din diferite grupe farmacologice) copiilor se vor administra numai atunci, când necesitatea lor şi efectul terapeutic scontat prevalează evident riscul complicaţiilor şi consecinţele nefaste (beneficiu/risc pozitiv).

De asemenea, este necesar de a considera ca regulă, că preparatele toxice şi hormonale trebuie să se indice copiilor numai de specialistul-pediatru. O precauţie majoră se va manifesta şi în privinţa medicamentelor noi, insuficient controlate în practica pediatrică, de asemenea, de a evita asocieri de preparate, oportunitatea cărora nu e dovedită. Ca şi în geriartrie, utilizarea plantelor medicinale în multe cazuri este mai puţin periculoasă şi preferabilă.

Sexul

Eventualele diferenţieri ale activităţii medicamentelor în funcţie de sex pot fi justificate prin conformaţia endocraniană diferită. Nu există o regulă generală, vizând ajustarea dozei în legătură cu sexul. Totuşi, doza pentru femei va fi cu 1/3 sau 1/4 mai mică decât doza pentru bărbaţi. Cauza rezidă în particularităţile hormonale şi unele deosebiri de biotransformare medicamentoasă la femei, precum şi talia şi greutatea corporală mai mică.

De obicei, detoxifierea xenobioticelor în ficat la femei are loc mai lent decât la bărbaţi. Femeile mai puternic decât bărbaţii reacţionează la remediile psihotrope, preparatele hormonale; mai slab – la medicamentele cardiovasculare. Farmacoterapia, de regulă, trebuie să fie suspendată în perioada menstruaţiei şi pe parcursul a câtorva zile înaintea ei.

Calea de administrare

Calea de administrare poate modifica viteza instalării efectului, intensitatea, eficacitatea și toxicitatea tratamentului medicamentos. Perioada de latență a efectului medicamentului administrat pe cale orală este mai lungă decât aceluia administrat parenteral. Perioada de latență depinde și de metoda de administrare parenterală. Astfel, la injectarea subcutanată perioada de latență constituie 30-40 minute, intramusculară – 10-15 minute, iar în cea intravenoasă este aproape nulă. Eficacitatea unui medicament administrat pe cale orală, este, de regulă, mai redusă decât la administrarea parenterală. Valoarea dozelor, de asemenea, variază în funcție de calea de administrare. Doza aceluiași medicament, administrat subcutanat este de 3 ori, iar pe cale intravenoasă – de 6 ori mai mică decât pe cale bucală. Deci, doza medicamentului trebuie adaptată căii de administrare.

Stările patologice

Fiecare boală modulează specific efectul farmacologic al medicamentelor. Procesele patologice care afectează diversele organe sau sisteme de organe generează modificări de ordin farmacocinetic, cu consecințe asupra efectelor farmacodinamice. Astfel, bolile renale afectează direct excreția medicamentelor, bolile hepatice – metabolizarea lor, afecțiunile cardiovasculare – transportul și indirect, metabolizarea și eliminarea.

Importanța stării bolnavului

Diverse boli – principale și asociate – pot modifica considerabil toleranța preparatului și activitatea lui terapeutică. Frecvența reacțiilor nedorite și posibilitatea intoxicației acute considerabil crește la bolnavii slăbiți, cașectizați și dehidratați, pentru care dozele majorității preparatelor este necesar de a le micșora de 1,5-2 ori. Sensibilitatea înaltă la preparatele cu acțiune inhibitoare (stupefiantele, neurolepticele, adrenoliticele, gangilioliticele etc.) manifestă bolnavii în stare de șoc, hemoragie, cu boala combustițională și actinică, sepsis, după intervenții chirurgicale complexe, traume craniocerebrale. Astfel de bolnavi posedă reactivitate modificată și la substanțele cu caracter stimulator (vasoconstrictoare, cardiostimulatoare etc.). Acțiunea lor poate fi diminuată, contribuie la epuizarea funcțiilor sau manifestă efect paradoxal. Lichidarea deficitului de volum circulator (stoparea hemoragiei, înlăturarea dehidratării), de regulă, restabilesc acțiunea terapeutică a acestor remedii și permite micșorarea dozelor, evitarea complicațiilor periculoase.

Bolile acute și cronice ale ficatului și rinichilor pot încetini considerabil eliminarea remediilor medicamentoase și măresc frecvența reacțiilor nedorite, mai ales, la administrarea repetată a preparatelor. Alegerea și dozarea medicamentelor acestor bolnavi trebuie să fie extrem de precaută. Acțiunea curativă și toxică a unor medicamente, de exemplu, a glicozidelor cardiace, antiaritmicelor, depinde esențial de starea balanței electrolitice. Hipopotasemia, care deseori apare în vomă incoercibilă (hiperemeză), diaree, sudorație puternică (temperatură înaltă), la utilizarea diureticelor, brusc sporește pericolul intoxicației acute cu astfel de preparate. Precauție mare se necesită la alegerea medicamentelor pentru bolnavii cu afecțiuni alergice – crește riscul apariției reacțiilor hiperimune la multe substanțe farmacologice.

Gradul şi chiar caracterul acţiunii multor substanţe psihotrope într-o mare măsură depinde de starea psihoemoţională a pacientului la momentul dat şi particularităţile psihologice ale personalităţii lui.

Se pot prezenta multe alte exemple ale influenţei „factorilor interni", adică a stării bolnavului asupra farmacodinamiei şi farmacocineticii preparatelor. În alegerea raţională a grupei de preparate farmacologice şi a medicamentului concret pentru bolnavul dat, un ajutor semnificativ i se atribuie instrucţiunilor şi ghidurilor medicamentoase respective.

Mediul

Condiţiile mediului în care se găseşte pacientul, pot modifica finalmente efectele unor medicamente. Lumina, zgomotul, frigul măresc toxicitatea multor medicamente, în primul rând al celor ce excită. De exemplu, efectul convulsivant al insulinei se instalează mai uşor în cazul temperaturii crescute a mediului.

În condiţii de zgomot, vibraţii, trepidaţii eficacitatea preparatelor psihotrope (tranchilizantele, neurolepticele, sedativele, anticonvulsivantele) se reduce considerabil, în timp ce psihostimulantele induc stări de agitaţie sau chiar convulsii.

Factorii psihologici

Modul în care a fost recomandat medicamentul, personalitatea celui care l-a prescris, aspectul medicamentului şi chiar calea de administrare, contribuie la sporirea încrederii pacientului în tratamentul aplicat. Încrederea este factorul psihologic, care lărgeşte sau limitează eficacitatea medicamentelor.

El generează aşa-numitul „efect placebo". Placebo este un pseudomedicament, un mijloc terapeutic fals, simulat, inactiv prin el însuşi, dar cu încărcătură psihologică, fără acţiune specifică şi eficacitate proprie într-o anumită boală, folosit pentru producerea unui efect util pe cale psihologică.

Iniţial placebo şi medicamentul nou de referinţă exercită efecte similare, adică se manifestă factorul psihologic al placebo. Fiind întrebuinţat un timp îndelungat, placebo îşi epuizează activitatea, în timp ce medicamentul adevărat continuă să-şi manifeste proprietăţile farmacologice.

2.5. Noţiuni de farmacogenetică

Este cunoscut faptul, că unul şi acelaşi medicament provoacă efecte neunivoce de ordin cantitativ şi calitativ la diferite persoane, dovadă a sensibilităţii individuale faţă de medicamente şi alţi xenobiotici.

Influenţa eredităţii asupra reactivităţii organismului la factorii chimici ai mediului a fost constatată demult, însă numai în anii '60 ai secolului trecut s-a început elaborarea problemei în cadrul farmacogeneticii. Astfel, a apărut o direcţie nouă în farmacologie - ***farmacogenetica***, care studiază importanţa factorilor ereditari în realizarea reacţiei organismului la medicamente.

Actualmente este stabilit, că toxicitatea înaltă neobişnuită a unui şir de medicamente pentru unele persoane este condiţionată de blocul sau de căderea (în rezultatul mutaţiei) a unor gene responsabile de sinteza enzimelor, biotransformării acestor

preparate: colinesterazei plasmatice, fosfatazei acide sau G-6-PDH eritrocitare, catalazei sanguine etc.

În urma deficitului sau lipsei a astfel de enzime brusc încetinește inactivarea multor preparate, însă destul de selectiv (efectele secundare și toxice apar anume de la aceea grupă de preparate, care se inactivează de această enzimă). Astfel, drept consecință a deficitului de pseudocolinesterază plasmatică se reține brusc inactivarea medicamentelor în sânge (procaina, suxametoniu etc.), deficitul enzimelor acetilatoare hepatice creează condiții pentru manifestările toxice a multor remedii chimioterapice și unor preparate din alte grupe (izoniazida și analogii, sulfamidele, diazolina, procainamida etc.).

Între locuitorii diferitelor țări, în care populația multe secole a suferit de malarie, este destul de răspândit deficitul de (G-6-PDH) în eritrocite. Ca urmare scade brusc rezistența acestora la methemoglobinogeneză (suferă transportul oxigenului de către eritrocite) și hemoliză. Anemie hemolitică periculoasă pot provoca salicilații, sulfonii, multe antimalarice, nitrofuranii, cloramfenicolul etc.

Uneori fenotipul modificat (enzimopatia) se dovedește a fi destul de răspândit și durabil fixat în grupele rasiale de oameni. De exemplu, după capacitatea de acetilare în ficat remediile antituberculoase din grupa izoniazidei pacienții pot fi repartizați în „acetilatori rapizi" și „acetilatori lenți". Primii predomină între chinezi, eschimoși, coreeni – ei mai dificil se supun tratamentului tuberculozei cu izoniazidă și mai frecvent suportă hepatite provocate de preparat. Bolnavii grupului doi predomină între populația țărilor africane și latinoamericane – ei se tratează eficient cu izoniazidă, însă mai frecvent reacționează la preparat cu polineurită, reacții alergice și alte manifestări toxice tipice.

În cazul bolilor ereditare (enzimopatii genetice) eficacitatea medicamentelor poate crește sau, dimpotrivă, se poate reduce (toleranța ereditară). Pot surveni reacții atipice sub formă de sporire marcată a toxicității substanțelor sau acutizarea maladiei ereditare în stadiul de remisie. Deprimarea activității unor enzime de metabolizare a medicamentelor, cauzată de boli genetice, duce la intensificarea acțiunii farmacologice și creșterea toxicității medicamentelor. Spre exemplu, insuficiența genetică a hidroxilazelor de tip mixt reduce intensitatea și modifică metabolismul fenitoinei, anticoagulantelor indirecte.

Obiectivele de bază ale farmacogeneticii se formulează astfel:

1. Dezvăluirea mecanismelor transmiterii din generație în generație a particularităților individuale ale reactivității organismului către medicamente.
2. Elucidarea repercusiunilor funcțiilor alterate ale enzimelor, care participă în metabolizarea medicamentelor.
3. Perfectarea metodelor de depistare a persoanelor purtătoare de enzime atipice ale biotransformării preparatelor.
4. Elaborarea metodelor de profilaxie și tratament ale reacțiilor neobișnuite la medicamente cauzate de factorii genetici.

Actualmente sunt cunoscute multiple mutații (apariție bruscă într-un organism

a unui caracter genetic nou), care determină reacţii patologice la administrarea medicamentelor (vezi tab. 9).

Tabelul 9

Reacţii patologice la medicamente determinate genetic

Indicele genetic	*Medicamentul declanşator*	*Reacţia patologică*
Insuficienţa glucozo-6-fosfatdehidrogenazei	Primachina, preparate sulfanilamide ş.a. (în total circa 30 de medicamente)	Hemoliza eritrocitelor
Acetilare lentă	Izoniazida, hidranicina, sulfadimedina etc.	Reacţiile adverse caracteristice pentru fiecare preparat
Hipersensibilitate faţă de ditilină (colinesterază atipică)	Suxametoniu	Asfixie îndelungată
Insuficienţa methemoglobinreductazei	Diafenilsulfon, osingalină, primachină	Cianoză
Creşterea tensiunii intraoculare după administrarea glucocorticoizilor	Utilizarea topică (ochi) a glucocorticoizilor	Creşterea tensiunii intraoculare
Hemoglobine instabile (unele)	Oxidanţi	Hemoliza eritrocitelor
Hipertermie malignă	Anestezice generale	Hipertermie
Insuficienţa hidroxilării fenitoinei	Fenitoina	Ataxie, nistagm

Cunoaşterea originii genetice a sensibilităţii individuale faţă de substanţele medicamentoase permite determinarea posologiei optime a preparatului pentru fiecare pacient şi elaborarea programelor farmacoterapiei eficiente şi inofensive.

2.6. Noţiuni de cronofarmacologie

Acţiunea medicamentelor depinde în mare măsură de fazele bioritmului. Ritmul biologic prezintă oscilarea intensităţii sau vitezei proceselor biologice, care survin la intervale de timp aproximativ egale. În funcţie de durata perioadei (intervalul dintre două cicluri limitrofe similare) se disting mai multe tipuri de ritmuri: cu frecvenţă înaltă (mai puţin de 0,5 ore); cu frecvenţă medie (de la 0,5 ore până la 3 zile); cu frecvenţă mică (de la câteva săptămâni, luni până la un an). Domeniul medicinii, în care se descriu legităţile acţiunii medicamentelor asupra organismului în concordanţă cu activitatea lui ritmică şi influenţa preparatelor asupra ritmurilor biologice se numeşte ***cronofarmacologie***. Variaţiilor ritmice sunt supuse atât procesele farmacocinetice ale substanţelor medicamentoase, cât şi cele farmacodinamice.

În ultimele decenii s-a stabilit, că evoluţia proceselor fiziologice şi biochimice nictemerale (ritmurile circadiene) poate influenţa considerabil acţiunea terapeutică şi frecvenţa reacţiilor nedorite ale medicamentelor, eficacitatea procedurilor fizioterapeutice, radioterapiei, acupuncturii etc. În privinţa medicamentelor, cu studiul acestui fenomen se ocupă cronofarmacologia.

În experimente s-a demonstrat, că activitatea specifică şi toxicitatea multor remedii neurotrope, cardiovasculare, hormonale, antitumorale şi toxice la administrarea lor în diferit timp, pe parcursul a douăzeci şi patru ore, se pot deosebi de 1,5-2 şi chiar de 5-10 ori. La baza acestor diferenţe se află oscilaţiile circadiene ale secreţiei glandelor endocrine, conţinutului şi vitezei metabolismului mediatorilor cerebrali, activităţii multor procese enzimatice, inclusiv a biotransformării medicamentelor, vitezei diviziunii celulare etc.

În funcţie de timpul zilei, acţiunea substanţelor se poate modifica nu numai cantitativ, dar uneori şi calitativ. În majoritatea cazurilor, efectul cel mai pronunţat al substanţelor se observă în perioada de activitate maximă (la oameni în timpul zilei, la animalele nocturne – în timpul nopţii). Astfel, la om remediul analgezic morfina este mai activ la începutul jumătăţii a doua a zilei, decât dimineaţa timpuriu sau noaptea. S-au depistat oscilaţii nictemerale (circadiene) şi în producerea peptidelor endogene cu activitate analgezică (enkefaline şi endorfine). În angorul pectoral nitroglicerina este mai eficientă în orele matinale, decât în a doua jumătate a zilei.

În funcţie de periodismul nictemeral se modifică esenţial şi toxicitatea substanţelor. Astfel, în experimente pe animale în perioade diferite ale zilei, efectul letal al fenobarbitalului în doză toxică oscilează (variază) de la 0 până la 100%.

Parametrii farmacocinetici, de asemenea, depind de ritmurile circadiene. De exemplu, absorbţia preparatului antimicotic grizeofulvina la om este maximă, aproximativ la orele 12 ziua. Pe parcursul a 24 de ore se modifică intensitatea metabolismului (de exemplu, a hexobarbitalului). Esenţial, în dependenţă de timpul zilei, se modifică funcţia renală şi capacitatea lor de a elimina remediile farmacologice.

De exemplu, s-a demonstrat, că fenamina la om în cantităţi mari se elimină de rinichi dimineaţa timpuriu, ce probabil este legat de oscilaţiile pH-ului urinei. Preparatele de litiu, la administrarea internă, se elimină în cantităţi mai mici noaptea decât în timpul zilei.

Astfel, farmacodinamia şi farmacocinetica depind de periodismul nictemeral. Totodată trebuie de avut în vedere, că însăşi medicamentele pot influenţa faza şi amplitudinea ritmului circadian. De asemenea, trebuie de avut în vedere, că rezultatul interacţiunii medicamentelor cu organismul, în diferit timp al zilei, se poate modifica în diverse maladii şi stări patologice.

Deşi, volumul cunoştinţelor în domeniul cronofarmacologiei este destul de limitat, importanţa acestor date pentru dozarea raţională a medicamentelor, în funcţie de timpul administrărilor nu provoacă dubii. Este cunoscut, că pentru funcţiile fiziologice o anumită importanţă posedă, de asemenea, ritmurile sezoniere, ce evident, se manifestă şi asupra efectelor preparatelor farmacologice. Ritmul nictemeral al indicilor funcţionali şi biochimici de bază la om este studiat insuficient. Acest fenomen biologic este important nu numai teoretic, dar şi pentru practica farmacoterapiei. Elaborarea multor aspecte ale cronofarmacologiei îşi aşteaptă cercetătorii săi.

Unele procese fiziologice înregistrează variaţii semnificative pe parcursul celor 24 de ore. Absorbţia, metabolizarea, excreţia, potenţa, durata acţiunii, toxicitatea şi alţi indici farmacocinetici şi farmacodinamici sunt influenţate de ritmurile biologice. Modificarea proprietăţilor farmacologice ale medicamentelor în dependenţă de

ritmurile biologice a devenit obiectul de studiu al unei discipline speciale „Cronofarmacologia".

Compartimentele de bază ale cronofarmacologiei sunt următoarele:

1. **Cronofarmacocinetica** studiază variațiile ritmice ale soartei medicamentului în organism, adică modificările ritmice ale absorbției, distribuției, biotransformării și excreției preparatelor.
2. **Cronostezia** descrie schimbările sensibilității organismului față de medicamente în dependență de activitatea lui ritmică.
3. **Cronergia** studiază oscilațiile ritmice ale intensității și duratei efectului farmacologic în concordanță cu variațiile fazelor bioritmului.
4. **Cronodinamia** are ca obiect de studiu mecanismele modificării efectelor farmacologice în dependență de timpul lor de apariție.

Din cele expuse, se conturează două principii esențiale în utilizarea medicamentelor:

- Doza optimă a preparatului trebuie să coincidă cu perioada evaluării maxime a procesului patologic.
- Timpul administrării medicamentelor se va determina în baza studierii bioritmului concret (cronoterapia individuală).

2.7. Tipurile de acțiuni și efecte ale medicamentelor

Determinarea mecanismului de acțiune a medicamentelor la nivelul celular și molecular, alcătuiește un compartiment important al farmacodinamicii, însă aceasta este absolut insuficient pentru caracterizarea unui preparat sau al grupei de preparate. Pentru clinică nu mai puțin importantă este cunoașterea asupra căror sisteme fiziologice și verigilor lor este îndreptată acțiunea preparatului, adică efectele farmacologice la nivelul sistemic. De exemplu, remediul antihipertensiv (scade tensiunea arterială) este destinat tratamentului bolii hipertensive.

Rezultatul final identic (hipotensiune) se poate atinge în urma:

a) scăderii tonusului excitației reflectorii a centrului vasomotor;
b) inhibării transmiterii impulsurilor în ganglionii simpatici sau de la terminațiunile fibrelor simpatice la elementele musculaturii netede vasculare;
c) diminuării minut volumului cardiac;
d) micșorării volumului de sânge circulator;
e) reducerii reactivității musculaturii netede vasculare la mediatori și factorii umorali vasoconstrictori;
f) unui șir de alte mecanisme.

Obiectivul de bază a farmacodinamiei este caracterizarea multilaterală a acțiunii preparatelor asupra diferitelor mecanisme fiziologice de reglare și susținere a funcției date (susținerea TA în exemplul de mai sus). Rezolvarea ei permite de a formula indicațiile precise pentru administrarea substanței medicamentoase; în ce stadii și forme ale bolii hipertensive se va administra, cu ce e rațional de a combina, ce complicații pot surveni etc.

În fine, pentru clinică este important de a cunoaște cum influențează preparatul antihipertensiv asupra circulației renale și funcției excretorii a rinichilor, dacă nu

sporește coagulabilitatea sângelui, dacă nu și în care direcție modifică circulația coronariană și cerebrală etc. Clarificarea și descrierea acestor și altor caracteristici ale preparatului, de asemenea, este sarcina farmacodinamicii.

Descrierea tipurilor de acțiune a substanțelor medicamentoase include noțiuni și terminologia, care pe larg se utilizează la perfectarea metodelor de administrare a medicamentelor.

Acțiune medicamentoasă prezintă totalitatea reacțiilor organismului instalate în urma contactului cu medicamentul. Drept consecință survin modificări fiziologice și biochimice, denumite efecte farmacologice. Este incorectă folosirea termenilor de acțiune și efect medicamentos în calitate de sinonime. Astfel, *acțiunea medicamentului* este modificarea inițială și lăuntrică produsă de interacțiunea medicament – celulă (reacția farmacologică primară), pe când *efectul medicamentos* este rezultatul acțiunii preparatului, ca răspuns la alte niveluri și corespunde modificărilor produse ulterior, datorită acțiunii medicamentului.

După caracteristicile pe care le prezintă, acțiunile sunt grupate în mai multe categorii:

I. Locală (topică)

II. Resorbtivă (generală):

2.1. Directă. 2.2. Indirectă. 2.3. Principală. 2.4. Secundară. 2.5. Reversibilă. 2.6. Ireversibilă. 2.7. Selectivă. 2.8. Neselectivă.

III. Reflectorie

I. Acțiunea locală se manifestă și se limitează la nivelul locului de administrare a medicamentului, rezultând din contactul direct al preparatului cu țesuturile. Acțiunea topică este caracteristică pentru unguente, paste, linimente, pudre, spălături, irigații, aplicații, colutorii, colire etc. Unele medicamente pot fi absorbite în patul sanguin la administrarea lor locală.

Deosebit de larg acțiunea locală a medicamentelor se utilizează în dermatologie, chirurgie, oftalmologie, stomatologie ș.a. Însă este necesar de a avea în vedere, că noțiunea „acțiune locală" este relativă, deoarece o oarecare cantitate de preparat întotdeauna se absoarbe prin pielea afectată sau neafectată, mucoase și pătrunde în sânge, influențând organismul în întregime. Despre aceasta trebuie de ținut minte, deoarece sunt cunoscute cazuri de intoxicație cu preparate administrate, în scopul tratamentului local.

Mai intensiv absorbția poate avea loc la copii, de asemenea, din porțiunile cu piele subțire la adulți – regiunile inghinale, fosele axilare, gâtul. Într-o măsură și mai mare absorbția este posibilă la aplicarea medicamentelor pe mucoase, introducerea lor în canalele plăgilor și cavități (peritoneală, pleurală, uterină, bucală, nasofaringeană).

În practica stomatologică acest tip de acțiune se utilizează pe larg în tratamentul maladiilor mucoasei bucale, pulpei dentare, țesutului parodontului (procese ulcero-necrotice). De exemplu, în stomatita ulceroasă se poate folosi soluția uleioasă de anestezină (benzocaină). Preparatul provoacă anestezia țesuturilor, adică reduce sensibilitatea lor, acționând terminațiunile nervoase sensibile (legându-se cu mem-

branele lor). Cu scopul îmbunătățirii epitelizării ulcerelor, topic se utilizează soluție uleioasă a vitaminei A, aevit, ulei de cătină albă. Pentru reducerea edemului țesuturilor cavității bucale în stomatitele inflamatorii și alergice se pot folosi preparatele astringente, unguente cu glucocorticoizi și remedii antiinflamatorii nesteroidiene. Aceste preparate, utilizate sub formă de unguente, comprese, manifestă acțiune antiinflamatoare. Deși, nu se exclude și efectul resorbtiv, acțiunea locală în cazul dat este principală. Însă acțiunea locală poate fi secundară, nedorită. De exemplu, de regulă, în căile de administrare concentrația preparatului este foarte înaltă, fapt ce nu exclude efectul secundar topic.

Utilizarea internă a preparatelor antimicrobiene din grupa penicilinelor (oxacilină, ampicilină) în inflamația glandelor salivare poate provoca iritarea mucoasei bucale (inclusiv a limbii) și apariția glositei („limbă penicilinică").

II. Acțiunea generală (resorbtivă – absorbție, resorbție) se instalează după reabsorbția medicamentului administrat pe diferite căi și transportarea lui la nivelul unor organe sau țesuturi, unde declanșează reacții cu caracter general. Spre exemplu: anestezicele generale, neurolepticele, glicozidele cardiace etc.

Acțiunea directă se datorează acțiunii nemijlocite a medicamentului asupra substratului reactiv. *De exemplu*, glicozidele cardiace, strofantina, digoxina măresc contractilitatea cordului, acționând nemijlocit asupra miocardului.

Acțiunea indirectă se declanșează în urma modificării funcției organelor, cu care preparatul nu a contactat direct. *De exemplu*, glicozidele cardiace, strofantina etc. acționând direct asupra inimii, îmbunătățesc hemodinamia la bolnavii cu insuficiență cardiacă, micșorează fenomenele de stază în țesuturi, măresc diureza, înlătură edemele etc., datorită intensificării funcției de pompă a miocardului, dar nu prin influența directă asupra organelor. Ultimii ani noțiunile de acțiune directă și indirectă dispar din uz, deoarece acțiunea directă este numai formarea complexului medicament-substrat, iar toate efectele sunt secundare sau indirecte.

Acțiunea principală se manifestă prin instalarea efectului curativ principal al medicamentului. Spre exemplu, clonidina micșorează tensiunea arterială, morfina înlătură durerea, iar diclofenacul inhibă procesele inflamatorii.

Acțiunea secundară se face resimțită, de regulă, concomitent cu cea principală, însă ea nu este necesară în cadrul tratamentului maladiei în cauză. De exemplu, clonidina, pe lângă micșorarea tensiunii arteriale provoacă uscăciunea mucoasei bucale. Acțiunea principală a morfinei este cea analgezică, iar secundară – constipație.

Acțiunea principală și secundară sunt noțiuni relative. Nu toate efectele secundare sunt nedorite. De exemplu, preparatul antialergic (acțiunea principală) difenhidramina (Dimedrolul) posedă acțiune secundară – inhibarea sistemului nervos central, provocând somnolență. Acest efect secundar limitează folosirea preparatului în alergie de conducătorii auto, deoarece scade atenția, viteza răspunsului reflector.

Totodată unii pacienți utilizează difenhidramina ca hipnotic, adică efectul secundar al preparatului în cazul dat devine principal. Nitriții sunt capabili să coboare tensiunea arterială și să mărească circulația coronariană. De aceea ele se utilizează pentru profilaxia spasmului vaselor coronariene (acțiunea principală). În hematii nitriții cauzează apariția methemoglobinei (efect secundar). Efectul secundar al nitri-

ţilor devine principal în cazul profilaxiei şi tratamentului intoxicaţiilor cu cianuri (methemoglobina leagă durabil cianurile), iar principala (dilatarea vaselor) devine secundară.

Alt exemplu: utilizarea soluţiei glicerolice de tanină pentru badijonarea gingiilor în inflamaţii provoacă la locul aplicării acţiune astringentă – coagularea incompletă a proteinei mucoasei bucale, vasoconstricţie, reducerea edemului şi formarea peliculei, care protejează receptorii mucoasei de iritare. În inflamaţia mai profundă a gingiilor, mai înainte se folosea resorcina, care la locul aplicării manifestă acţiune cauterizantă şi cheratolitică. Acţiunea cauterizantă reprezintă coagularea proteică completă cu caracter ireversibil. Dacă în cazul descris gingivita este însoţită de durere pronunţată, atunci pe mucoasă se poate aplica benzocaina în soluţie uleioasă. În acest caz sensibilitatea la durere se va micşora datorită acţiunii selective a preparatului la nivelul receptorilor nervoşi sensibili. Prin urmare, acţiunea locală se poate manifesta în diferitele variante (astringentă, cauterizantă, anestezică etc.). Ea poate fi reversibilă (astringentă) şi ireversibilă (cauterizantă), selectivă (anestezică) şi neselectivă (astringentă, când se reduce sensibilitatea fără influenţa selectivă a receptorilor). Acţiunea **locală este foarte importantă** pentru **intervenţiile** medicamentoase în **practica stomatologică**.

Alt exemplu, fenitoina (difenina) posedă ca acţiune principală sau curativă, prevenirea acceselor de convulsii în epilepsie (se utilizează cu anii). Uneori în aceste condiţii apare ca efect secundar gingivita hiperplastică. Însă această influenţă asupra gingiilor poate fi utilizată **în stomatologie** pentru accelerarea regenerării şi cicatrizării în afectarea mucoasei bucale, în special în gingivita atrofică, astfel acţiunea secundară devenind principală.

Acţiunea reversibilă se caracterizează prin restabilirea completă a funcţiei organului după eliminarea preparatului din organism (*de exemplu*, anestezicele).

Acţiunea ireversibilă se caracterizează prin tulburarea funcţiei, structurii organului sau substratului endogen după eliminarea preparatului din organism (*de exemplu*, anticolinesterazicele fosfororganice inactivează complet colinesteraza).

Acţiunea electivă (specifică) se manifestă asupra unui organ, sistem sau asupra unor agenţi patogeni, imprimând caracterele specifice ale unui medicament sau a unei clase de medicamente. *De exemplu*, glicozidele cardiace exercită acţiune înalt selectivă asupra miocardului, manifestând acţiune cardiotonică, angiotenzina – asupra peretelui vascular, mărind tensiunea arterială; oxitocina – asupra uterului, sporind contractilitatea lui etc. Cu cât electivitatea este mai pronunţată, cu atât preparatul se consideră mai valoros.

Acţiunea nespecifică – este caracteristică pentru multe medicamente, nedeosebindu-se după aspectul mecanismului intern de acţiune. (*De exemplu*, acţiunea hipnotică poate fi realizată nu numai de către somnifere, dar şi de antihistaminice, tranchilizante, sedative ş.a.).

III. Acţiunea reflectorie. Unele medicamente sunt capabile să excite terminaţiunile nervoase senzitive ale pielii, mucoaselor, peretelui vascular. În consecinţă se declanşează reflexe, care modifică funcţia unor organe localizate la distanţă de locul receptorilor excitaţi. Astfel de schimbări reflectorii pot avea importanţă atât curativă,

cât şi patologică. Spre exemplu, la aplicarea sinapismelor pe piele reflector se ameliorează circulaţia sanguină pulmonară (acţiune curativă).

Stopul cardiac reflector poate surveni la excitarea căilor respiratorii de către eter. Inspiraţia de amoniac (în lipotimie-leşin) poate provoca excitarea reflectorie a centrului respirator: omul revine în conştiinţă, funcţiile vital importante se restabilesc (aceasta este o măsură obişnuită în practica asistenţei urgente). Acţiunea reflectorie s-a manifestat în legătură cu influenţa local iritantă a amoniacului asupra mucoaselor căilor respiratorii. Iritarea de la veriga aferentă s-a transmis în centru şi de acolo la veriga eferentă (executorie) – muşchii respiratorii. Efectul reflector este posibil nu numai la acţiunea locală, dar şi resorbtivă. De exemplu, la injecţia cititonului, preparatul se absoarbe în sânge, acţionează receptorii situaţi în zona sinocarotidiană, apoi de la aceşti receptori, impulsurile se transmit în centrul respirator – apare acţiunea reflectorie a preparatului (excitarea respiraţiei) după resorbţia lui.

În activitatea fiecărui medicament întotdeauna se poate evidenţia acţiunea principală, care determină, de regulă, domeniul lui de utilizare practică. De exemplu, procaina pe larg se utilizează pentru anestezie, în operaţia de extracţie dentară. Însă acţiunea procainei nu se limitează numai cu efectul analgezic. Preparatul, absorbindu-se, poate scădea tensiunea arterială, manifesta acţiune antiaritmică. Aspectul principal al utilizării procainei este analgezia locală. Toate celelalte părţi ale acţiunii procainei, utilizate cu scopurile anesteziei în situaţia dată concretă, urmează a fi calificate ca secundare. Acţiune secundară extrem de nedorită va fi reacţia alergică, care de asemenea poate apărea ca răspuns la administrarea procainei.

Medicul stomatolog adeseori prelucrează ulcerele infectate ale mucoasei bucale cu soluţii de anestezic local şi soluţii de remedii antimicrobiene. În acest caz se propune acţiunea simptomatică – micşorarea durerii şi etiotropă – influenţa asupra germenilor maladiei.

2.8. Aspecte ale acţiunilor adverse ale medicamentelor

Noţiunea de acţiune adversă a medicamentelor este reflectată de mai mulţi termeni: reacţie adversă, reacţie secundară, complicaţiile farmacoterapiei, intoleranţă medicamentoasă, alergie medicamentoasă, boli cauzate de medicamente, patologie medicamentoasă ş.a. Mulţi autori susţin ideea, de a întruni toate reacţiile nedorite ale medicamentelor. Se recomandă de generalizat sub noţiunea universală de acţiune adversă a medicamentelor.

Medicina contemporană a atins succese importante în profilaxia şi tratamentul diferitelor maladii, în multe cazuri graţie existenţei substanţelor medicamentoase superior eficiente. Însă în ultimii 60 de ani numărul de complicaţii ale farmacoterapiei a crescut brusc. Dintre factorii care favorizează nivelul înalt de complicaţii medicamentoase trebuie de menţionat următoarele:

1. Cu dezvoltarea chimiei sintetice organice, microbiologiei industriale, numărul de medicamente eficiente şi totodată potenţial periculoase creşte, paralel creşte consumul de medicamente, calificat ca farmacomanie.
2. Răspândirea largă a autotratamentului. O bună parte de medicamente se eliberează din farmacie fără reţete.

3. Informarea insuficientă sau întârziată a medicilor şi populaţiei despre efectele (acţiunile) adverse ale medicamentelor. Politerapia (administrarea concomitentă a unui număr mare de medicamente).
4. Uneori implementarea prematură a medicamentelor în practica medicală.

Conform datelor contemporane, mai mult de 20% de complicaţii sunt legate cu interacţiunea medicamentelor în procesul politerapiei. În timpul unui tratament spitalicesc bolnavul primeşte în mediu 8-14 preparate diferite, majoritatea cărora sunt policomponente. Dacă la acestea mai adăugăm, că omul contemporan sistematic foloseşte diferite xenobiotice (adausuri alimentare, conservanţi, coloranţi, cosmetice, cafeină, vanilină, pesticide etc.), care de asemenea interacţionează cu medicamentele în procesele de absorbţie, distribuţie, metabolism, excreţie, atunci sunt clare dificultăţile teoretice şi practice ale problemei abordate, importanţa medico-socială a ei. Chimizarea (poluarea) mediului ambiant şi a vieţii duce la sensibilizarea şi mai pronunţată a populaţiei la produsele sintezei chimice, inclusiv la medicamente. Mecanismele de adaptare a omului din punct de vedere a evoluţiei s-au dovedit a fi nepregătite la aşa înconjurare sintetică masivă.

Cu asistenţă stomatologică sunt cuprinse contingente vaste de populaţie, care deopotrivă cu tratamentul la medicul stomatolog adeseori utilizează medicamente prescrise de internist, neuropatolog şi de medicii de alte specialităţi. De aceea stomatologul trebuie să fie bine informat despre acţiunile adverse celor mai variate remedii medicamentoase. În cavitatea bucală are loc primul contact al medicamentului cu organismul, dacă preparatul este administrat peroral (intern). Unele medicamente parţial se elimină prin mucoasa bucală. Toate acestea pot duce la manifestarea efectului advers al preparatelor medicamentoase, ce va necesita ajutorul medicilor stomatologi, care trebuie să determine corect diagnoza şi să indice tratamentul. La aceasta stomatologul trebuie să ţină minte despre aceea, că preparatele administrate de dânsul pot interacţiona cu medicamentele pe care bolnavul deja le utilizează, adeseori influenţând activitatea şi toxicitatea lor. De regulă, efectul advers se manifestă cu simptome de afectare a mucoasei bucale şi ţesuturilor din regiunea maxilofacială. Astfel, gingivita hiperplastică se observă la utilizarea îndelungată a preparatelor anticonvulsivante (mai ales a fenitoinei şi valproatului de sodiu); xerostomia adeseori apare la folosirea antidepresivelor, colinoblocantelor, antihistaminicelor, neurolepticelor, de asemenea, a clonidinei; hipersalivarea se observă la administrarea colinomimeticelor, reserpinei, iodurii de potasiu; acidul clorhidric şi sucul gastric provoacă abraziunea patologică a smalţului dentar; cauza hemogeniei gingivale sporite poate fi utilizarea anticoagulantelor cu acţiune indirectă etc. Stomatologul trebuie să diferenţieze manifestarea efectului advers în regiunea maxilofacială de alte afecţiuni stomatologice, cu simptomatologie asemănătoare şi să acorde pacientului ajutorul necesar la momentul oportun.

Cele expuse sunt dovadă directă a necesităţii pregătirii profesionale înalte a medicului stomatolog, a cunoaşterii profunde de el a bazelor farmacologiei şi farmacoterapiei.

Compartimentul farmacologiei generale care studiază efectele adverse sau efectele secundare ale medicamentelor poartă denumirea de **farmacotoxicologie**.

Reacţiile adverse sunt reacţii nedorite, dăunătoare, cel mai adesea imprevizibile, pe care le pot produce medicamentele, utilizate în doze terapeutice, concomitent cu efectele terapeutice favorabile.

Farmacotoxicologia trebuie deosebită de toxicologie, ştiinţa care studiază efectele utilizării substanţelor, inclusiv ale medicamentelor în doze mari (toxice) ce produc intoxicaţii.

Frecvenţa reacţiilor adverse la medicamente este estimată la circa 15% în condiţii de spitalizare, fiind mai mare la copii, bătrâni şi femei. Medicamentele responsabile de cele mai frecvente reacţii adverse sunt: contraceptivele orale estro-progestative, antibioticele (în special beta-lactamele) şi chimioterapicele antimicrobiene sintetice (izoniazidă, cotrimoxazol, nitrofurantoină), medicamentele cu acţiune asupra sistemului nervos central (fenotiazine, benzodiazepine, morfinice), antiinflamatoarele nesteroidiene (fenilbutazonă, indometacină), unele antihipertensive (alfa-metildopa, hidralazină) etc. În condiţiile asocierii mai multor medicamente, riscul reacţiilor adverse creşte.

Actualmente este admis faptul, că în afara medicamentelor propriu-zise pot produce reacţii adverse, uneori deosebit de severe şi, unii excipienţi folosiţi în procesul de condiţionare a diferitelor forme farmaceutice (propilenglicolul folosit pentru prepararea unor soluţii injectabile, poate produce colaps, în cazul unei administrări intravenoase rapide etc.).

Clasificarea complicaţiilor

1. Complicaţiile legate de supradozarea medicamentului.
2. Complicaţiile legate de acţiunea secundare şi proprietăţile toxice ale preparatului.
3. Reacţiile adverse dismorfogene.
4. Reacţiile adverse mutagene.
5. Reacţiile adverse cancerogene.
6. Reacţiile adverse de tip alergic.
7. Complicaţiile farmacoterapiei de diminuarea reacţiilor imense ale organismului.
8. Toleranţa.
9. Dependenţa medicamentoasă (farmacodependenţa).
10. Reacţiile adverse sau sindromurile legate de suspendarea bruscă a administrării medicamentelor.

Complicaţiile legate de supradozarea medicamentului

Supradozare este absolută (administrarea unei doze foarte mari) şi relativă (doză terapeutică, iar concentraţia în sânge şi celule este prea mare, legată de particularităţile farmacocineticii preparatului la bolnavul dat).

Supradozarea absolută poate fi accidentală sau intenţionată, cu scop de suicid. Supradozarea relativă poate avea loc în una din următoarele cauze: dereglarea biotransformării (în bolile ficatului); enzimopatii (insuficienţa activităţii sau lipsa enzimelor); toxicitatea intrinsecă mare asociată unui indice terapeutic mic

(exemplu, glicozide tonicardiace, antibiotice aminoglicozidice etc.); administrarea concomitentă a mai multor medicamente, între care pot apare interacțiuni medicamentoase; reactivitatea individuală; prezența unor stări patologice (exemplu, insuficiență renală, miocardică). Sporirea toxicității: glicozidele tonicardiace pe fondalul hipokaliemiei provocată de diuretice; adrenomimeticele pe fondalul inhibitoarelor MAO-zei, alimentelor bogate în tirozină ş.a., aminoacizi, predecesori ai catecolaminelor.

Complicațiile legate de efectele secundare și proprietățile toxice ale preparatului

Astfel de complicații se întâlnesc mai frecvent la persoanele cu funcția dereglată a anumitor organe și sisteme. În maladiile ficatului, rinichilor, cordului, vaselor, SNC, ateroscleroză etc., utilizarea substanțelor medicamentoase poate fi însoțită de reacții secundare din partea acestor organe. Aceste complicații apar, de regulă, la administrarea îndelungată a medicamentelor și se manifestă nu la toți bolnavii.

În dependență de sistemul sau organul inclus în acțiunea secundară a preparatului sau agentului chimic, se deosebesc următoarele forme de acțiune toxică a medicamentelor:

Acțiunea neurotoxică. După cum se știe, țesutul nervos este cel mai perfect țesut din organism și este superior sensibil la acțiunea diferitelor substanțe chimice. Preparatele, care rău pătrund prin bariera hematoencefalică, într-o măsură mică influențează toxic asupra SNC, însă în procesele patologice, permeabilitatea barierei crește și de aceea practic majoritatea medicamentelor pot într-o măsură anumită să afecteze SNC. Medicamentele, penetrând prin bariera hematoencefalică, pot provoca modificări funcționale și morfologice ale sistemului nervos (distrofie, destrucția fibrelor nervoase, a neuronilor).

Dereglările funcționale pot să se manifeste prin excitare sau inhibiție. Excitare până la convulsii pot provoca analepticele (bemegrid, CO_2), injectarea intravenoasă a derivaților pirazolonului, la supradozarea anestezicelor locale, unor colinoblocante, anticolinesterazice etc. Inhibiție excesivă atât după durată, cât și după grad pot provoca: hipnoticele, neurolepticele, tranchilizantele, anestezicele generale, reserpina, analgezicele opioide etc.

Preparatele care penetrează bariera hematoencefalică pot afecta capacitatea de muncă, provoca cefalee, vertij, stare de inhibiție psihică etc. Unele grupe de medicamente provoacă complicații mai specifice. Astfel, la administrarea îndelungată a neurolepticelor evoluează parkinsonismul, tranchilizantelor – tulburări ale mersului (ataxie) și depresie, excitantelor – insomnie etc. Influențarea de către medicamente a fibrelor și celulelor nervoase poate duce la modificări distrofice și chiar moartea lor. Astfel, antibioticele aminoglicozidice (streptomicina, gentamicina, neomicina etc.) pot afecta nervul acusticovestibular; derivații 8-oxichinolinei (enteroseptol, mexaform etc.) – neurita nervului optic; acidul nalidixic poate provoca creșterea presiunii intracraniene și edemul nervului optic.

Acțiunea hepatotoxică. Ficatul este organul de bază, unde are loc biotransformarea substanțelor care pătrund în organism, atât pe cale enterală, cât și parenterală. Particularitățile anatomofiziologice ale ficatului fac acest organ deosebit de vulne-

rabil la acţiunea majorităţii substanţelor medicamentoase. Ficatul va suferi mai ales, dacă preparatul se concentrează şi se menţine în hepatocite timp îndelungat – fundamentul manifestării hepatotoxicităţii. Proprietăţi hepatotoxice posedă următoarele preparate: alcoolul etilic, anestezicele generale (cloroformul, ftorotanul, eterul), compuşii arseniului, mercurului, unele antibiotice (tetraciclina, streptomicina etc.), citostaticele, antidiabeticele perorale, acetaminofenul şi multe altele. Actualmente sunt cunoscute peste 200 de preparate, care acţionează nefavorabil asupra ficatului. Clinic acţiunea hepatotoxică poate să se manifeste cu hepatomegalie, icter, sporirea activităţii transaminazelor sau să se termine cu atrofie acută.

Acţiunea nefrotoxică. Rinichii, deopotrivă cu ficatul, sunt organe de bază în inactivarea şi excreţia substanţelor medicamentoase şi a metaboliţilor lor. Prin rinichi trece până la 25% a minut volumului de sânge şi, respectiv, o cantitate mare de substanţe dizolvate în el. Prin urmare, acţiunea medicamentelor şi a metaboliţilor lor asupra vaselor sanguine şi asupra elementelor parenchimului renal se manifestă destul de intensiv.

Tabloul clinic al nefrotoxicităţii mult depinde de locul afectării. Lezarea vaselor renale este însoţită de hipertensiune arterială, iar a glomerulelor prin proteinurie. Lezarea puternică a tubilor renali duce la oligurie, anurie şi insuficienţa renală acută. Acţiune nefrotoxică pot provoca antibioticele aminoglicozidice (streptomicina, gentamicina, neomicina etc.), compuşii mercurului, arseniului, acetaminofenul, fenacetina, sulfamidele, fenilbutazona, antiinflamatoarele nesteroidiene etc.

Acţiunea ulcerogenă (ulcus – nişă). Majoritatea medicamentelor se administrează intern (peroral) şi acţionează asupra mucoasei bucale şi tractului gastrointestinal. În acest caz, substanţele medicamentoase pot irita mucoasa, stimula secreţia sucului gastric şi acidului clorhidric, deregla sinteza prostaglandinelor, care influenţează trofica ţesutului tractului gastrointestinal, inhiba formarea mucusului de protecţie, încetini procesul de regenerare fiziologică a epiteliului mucoasei gastroduodenale. Toate acestea pot servi ca temelie a acţiunii ulcerogene, contribuind la formarea ulceraţiilor pe mucoase (exemplu, ulcerele tetraciclinice ale limbii, ulcere gastrice la utilizarea acidului acetilsalicilic). Acţiunea ulcerogenă a medicamentelor se poate observa independent de calea de administrare a lor. Apariţia ulcerelor gastroduodenale poate avea loc la utilizarea următoarelor preparate: fenilbutazona, indometacina şi alte antiinflamatoare nesteroidiene, glucocorticoizii, reserpina, citostatice ş.a.

Reacţiile adverse de tip toxic pot fi la rândul lor de trei feluri: reacţii adverse dismorfogene sau teratogene, reacţii adverse mutagene şi reacţii adverse cancerigene.

Reacţiile adverse dismorfogene

Reacţiile adverse dismorfogene constau în naşterea unor copii cu malformaţii, urmare a utilizării de către mamă, în timpul sarcinii, a unor substanţe medicamentoase. Este cunoscut faptul, că un număr mare de medicamente au efecte toxice asupra embrionului şi mai puţin asupra fătului. De aceea, trebuie evitată utilizarea medicamentelor în timpul sarcinii, îndeosebi în intervalul 21-90 de zile. Pot produce reacţii dismorfogene substanţele citotoxice (anticanceroase), unele antibiotice

(tetracicline), anticoagulante cumarinice, antiepilepticele (fenitoina induce frecvent malformaţii cranio-faciale). În prezent este cunoscut un număr mare de compuşi, care în experimente pe animale manifestă acţiune teratogenă (teratos (grec) – monstru, monstruazitate). La ele se referă: glucocorticoizii, salicilaţii, tetraciclinele, clonidina, barbituricele, imizina, antidiabeticele perorale ş.a. Unul din exemplele cele mai nefericite de reacţii adverse teratogene a fost cel al talidomidei, folosită în jurul anilor 1960 ca hipnotic şi antianxios. Folosirea de către gravide în primul trimestru a sarcinii (21-36-a zi) a determinat naşterea a peste 10000 de copii cu o malformaţie caracteristică, focomelia (dezvoltarea anormală a unuia sau mai multor membre, care prezintă aspectul labei de focă). Şi alte multe anomalii fetale au fost asociate cu talidomida: paralizii faciale şi craniene, asimetrie oculară, oftalmoplegie, microftalmie, agenezie renală, atrezie esofagiană, tetralogie Fallot. De menţionat, că în experimente, nu întotdeauna se reuşeşte de a aprecia corect teratogenitatea medicamentelor, deoarece există specificitate de specie a acestei reacţii adverse şi nu toate tipurile ei pot fi observate la animale.

De aceea, se recomandă cu scop profilactic de a limita maxim utilizarea substanţelor medicamentoase, mai ales în primele 8 săptămâni de graviditate.

Reacţiile adverse mutagene

Reacţiile adverse mutagene constau în apariţia unor modificări permanente ale genotipului care în timp, uneori chiar după mai multe generaţii, pot afecta fenotipul. Acumularea în timp a unor gene mutante în celulele sexuale (spermatozoizi şi ovule), explică creşterea alarmantă a bolilor genetice la om. Pot produce reacţii adverse mutagene: substanţele citotoxice şi cele imunosupresive, unele fenotiazine, unele antiepileptice, metronidazolul, antifungicele, epoxizii, derivaţii organofosforici etc.

Tabelul 10

Medicamente utilizate în stomatologie, care sunt contraindicate în sarcina şi în perioada alăptării

Medicament	*Sarcină*			*Perioada alăptării*
	Trimestrul I	*Trimestrul II-III*	*La termen*	
Aminoglicozide		+		
Anticoagulante orale	+		+	+
Antifibrinolitice	+	+	+	
Acidul acetilsalicilic			+	+
Atropină				+
Barbiturice		+		
Benzodiazepine		+	+	+
Cloralhidrat				+
Corticosteroizi sistemici		+	+	+
Co-trimoxazol			+	
Danazol	+	+	+	+
Diflunisal				+
Eritromicină				+
Etretinat (e)	+	+	+	

Continuare tabelul 10

Gentamicină		+		
Acid mefenamic		+	+	
Metronidazol	+			+
Opiacee			+	
Fenotiazine				+
Rifampicină			+	
Sulfonamide		+	+	+
Tetracicline		+	+	+
Antidepresive triciclice		+	+	

După Laurence D.R., Bennet P.N., „Clinical Pharmacology", ed. A VII-a. Churchill-Levingstone, Edinburgh, 1997-modificat; I.Fulga „Farmacologie"- București, 2004, p.634-635.

Reacțiile adverse cancerigene

Reacțiile adverse cancerigene constau în inițierea sau promovarea procesului neoplazic, fenomen ce se poate realiza însă în perioade foarte lungi de timp. Sunt potențial cancerigene substanțele citostatice (în special agenții alchilanți), hidrocarburile policiclice (în special din fumul de țigară), aminele aromatice, azocoloranții, nitrozaminele (apărute de exemplu din transformarea aminofenazonei în stomac, sub influența acidului clorhidric) etc.

Astfel, nici un medicament nu poate fi considerat „sigur" din punct de vedere al reacțiilor adverse toxice. Totodată, medicamentele utilizate frecvent în stomatologie: anestezicele locale, codeina, penicilina, eritromicina etc., prezintă risc minor, chiar administrate femeilor gravide. Se recomandă însă evitarea antiinflamatoarelor nesteroidiene, tetraciclinelor, benzodiazepinelor și protoxidului de azot (tab. 10).

Unele medicamente la utilizarea îndelungată pot deregla hematopoieza – manifestă hematotoxicitate. Astfel, la folosirea cloramfenicolului, fenilbutazonei, sulfamidelor uneori se observă leucopenie; la întrebuințarea preparatelor antiepileptice – anemie; cloramfenicolului și sulfamidelor – micșorarea numărului de plachete (purpura trombocitopenică) etc. Hematotoxicitatea preparatelor, de asemenea, deseori este legată de evoluția reacțiilor alergice.

Reacțiile adverse de tip alergic

Reprezintă circa 10% din totalul reacțiilor adverse și apar prin mobilizarea unor mecanisme imune. Pentru ca o reacție adversă să poată fi etichetată „de tip alergic", aceasta trebuie să îndeplinească două deziderate:

a) să existe contact prealabil (cu 5-14 zile anterior) cu substanța medicamentoasă;

b) să răspundă favorabil la tratamentul antialergic.

Unele medicamente pot fi haptene, să se lege în organism cu proteinele plasmatice, elementele figurate sanguine sau tisulare și să devină antigene. La apariția acestor antigene, organismul răspunde cu formarea de anticorpi. La administrarea repetată a medicamentului în organism are loc reacția antigen-anticorp și evoluează reacția alergică, care constă în apariția erupțiilor cutanate, bolii serului, edemului

Quinke, şocului anafilactic etc. Deseori reacţiile alergice se manifestă sub formă de stomatite, gingivite, cheilite şi pacienţii se adresează mai întâi de toate la medicul-stomatolog.

Mecanismul producerii reacţiilor adverse medicamentoase de tip alergic, similar proceselor alergice în general, constă în legarea covalentă a moleculei de medicament sau metabolit al acestuia de proteinele organismului, cu formarea de „conjugaţi", care acţionează ca antigeni. Aceştia vor activa sistemul imun, cu formarea de limfocite sensibilizate şi imunoglobuline. În momentul, în care concentraţia imunoglobulinelor este suficient de mare, în general la circa 2 săptămâni de la primul contact cu antigenul, orice nouă reîntâlnire cu acesta, poate declanşa o reacţie antigen-anticorp, cu activarea consecutivă a complementului şi eliberarea de peptide citoactive, responsabile de manifestările clinice ale reacţiei adverse.

Reacţiile alergice medicamentoase au adesea caracter încrucişat, apărând la toţi compuşii înrudiţi structural. Reacţiile alergice apar mai frecvent în cazul utilizării locale a medicamentelor.

În funcţie de mecanismul de producere şi manifestările clinice caracteristice, reacţiile alergice sunt de patru tipuri: reacţie alergică de tip I – imediat sau anafilactic; reacţie alergică de tip II – citotoxic sau citolitic; reacţie alergică de tip III – sau prin complexe imune şi de tip IV - reacţii alergice întârziate.

Reacţiile alergice de tip I, imediat sau anafilactic, apar consecutiv întâlnirii antigenului circulant cu IgE (reagine) fixate pe suprafaţa unor celule – mastocite, bazofile, cu eliberarea unor cantităţi masive de „mediatori chimici ai alergiei" – histamină, kinine, leucotriene, prostaglandine, substanţe responsabile de manifestări clinice.

Acestea pot avea caracter generalizat – şocul anafilactic sau localizat – rinită sau conjunctivită seroasă, astm bronşic alergic, urticarie etc. Pot produce reacţii alergice de acest tip, îndeosebi penicilinele, acidul acetilsalicilic, anestezicele locale introduse intravenos, dextranii, clorpromazina, substanţele de contrast pe bază de iod, vaccinurile, serurile, tiamina etc.

În practica stomatologică sunt semnalate cazuri de apariţie a şocului anafilactic la introducerea procainei, penicilinelor, lidocainei, metamisolului, sulfamidelor, vitaminei B_1, serurilor, vaccinurilor ş.a.

Deseori manifestările alergice evoluează pe mucoasa bucală. Apar stomatite alergice, gingivite, glosite, edemul buzelor etc.

Reacţiile anafilactice trebuie deosebite de reacţiile numite „anafilactoide", asemănătoare clinic celor anafilactice, dar produse nu prin mecanism imun, ci apărute secundar eliberării unor cantităţi mari de histamină de către medicamentele „histaminoeliberatoare" – opiacee, curarizante, dextrani etc.

Reacţiile alergice de tip II, citotoxice sau citolitice, apar consecutiv întâlnirii unor imunoglobuline circulante (IgG sau IgM) cu antigeni formaţi, ca urmare a acţiunii unor medicamente asupra unor constituenţi tisulari. Urmare a reacţiei antigen-anticorp, se produce liza celulelor purtătoare ale haptenei medicamentoase. Aşa se produc:

- anemia hemolitică imună la peniciline, sulfonamide, rifampicină, fenacetină, chinidină, alfa-metildopa etc.

- granulocitopenie imună la peniciline, sulfonamide, aminofenazonă, fenilbutazonă, tioamide antitiroidiene;
- trombocitopenie imună la sulfonamide, rifampicină, chinină, chinidină, diuretice tiazidice, tiouracil;
- hepatită cronică activă la metildopa, fenilbutazonă, HIV, sulfonamide;
- lupus eritematos la beta-blocante, chinidină, litiu, sulfasalazină etc.

Reacțiile alergice de tip III sau prin complexe imunosolubile, presupun formarea unor complexe imune solubile între antigene și anticorpii circulanți (IgG sau IgM), complexe cu afinitate crescută pentru membranele bazale vasculare, unde se vor fixa, vor determina consecutiv activarea complementului și consecințele inflamatorii marcate. Manifestările clinice pot fi:

- boala serului (febră, adenopatie, artralgii), indusă în special de antibiotice (peniciline, streptomicină), sulfonamide, sulfamide antidiabetice, seruri (proteina heterogenă) etc.
- leziuni renale (nefrită interstițială acută și glomerulonefrită cronică) produse de peniciline, în special meticilină.
- pneumonie cu euzinofile, produsă de PAS, sulfonamide, săruri de aur etc.
- vascularite induse de peniciline, sulfonamide, tiouracil. Un tip particular de vascularită imună reprezintă reacțiile cutanate grave de tip eritem polimorf, sindrom Stivens-Johnson, sindrom Lyell, induse uneori de sulfamide, sulfone, barbiturice, fenitoină, fenilbutazonă, peniciline etc.

Reacțiile alergice de tip IV, reacții întârziate sau mediate celular, se caracterizează prin lipsa anticorpilor circulanți. Manifestările sunt datorate intervenției limfocitelor sensibilizate, care eliberează limfokinine, generând infiltrate monocelulare perivenulare, a căror expresie clinică, de obicei cutanată, constă în dermatită de contact (neomicină, gentamicină), erupție maculo-papiloasă (sulfamide, barbiturice), eritem polimorf (sulfamide, peniciline, barbiturice, izoniazida, acid acetilsalicilic), fotoalergie etc.

Reacțiile adverse de tip alergic pot fi favorizate de factori medicamentoși (potențial antigenic crescut, contact frecvent cu organismul), ca și factori dependenți de organism (cale de administrare, reactivitate individuală – mai mare la femei, atopie ereditară transmisă autosomal dominant).

Pentru profilaxia complicațiilor alergice este necesar de a colecționa anamneza, a nu indica preparate cu durata lungă de acțiune persoanelor predispuse la alergie; a evita utilizarea topică a antibioticelor, deoarece la această cale de administrare posibilitatea alergizării organismului crește; a limita politerapia.

Complicațiile, condiționate de diminuarea reacțiilor imune ale organismului

Disbacterioza medicamentoasă și superinfecția. Sub disbacterioză se subînțelege diversele dereglări în microflora organismului, care evoluează în procesul tratamentului bolnavilor cu preparate chimioterapice, în special cu antibiotice. Substanțele chimioterapice modifică echilibrul simbiotic al microflorei organismului și la bolnavul slăbit apare procesul infecțios nou – superinfecție, drept consecință a inhibiției de către agentul farmacologic a microflorei competitive. Superinfecția este

provocată, în mod firesc, de microorganismele nesensibile la substanțele chimioterapice sau de microorganismele, care au dobândit rezistență la preparat până la tratament sau în procesul tratamentului. Mai frecvent superinfecția este provocată de stafilococi, enterococi, Proteus, Pseudomonas aeroginosa, Klebsiela pneumoniei și fungii Candida, Aspergillus. Mai frecvent apare superinfecția provocată de ciupercile speciei genului Candida – candidoză. Cu fenomene de candidoză, bolnavii de obicei se adresează la medicii stomatologi, deoarece boala, de obicei, se începe cu infectarea mucoasei bucale. În astfel de cazuri, medicul trebuie să poată acorda asistența medicală respectivă.

În scopul profilaxiei acestei complicații, antibioticele cu spectru larg de acțiune se recomandă a fi utilizate, în asociere cu preparatele antimicotice.

Toleranța (obișnuința)

Toleranța constă într-aceea, că la administrarea mai îndelungată, sistematică și repetată a unor substanțe medicamentoase reacțiile de răspuns ale organismului diminuează. De aceea, pentru a obține efectul scontat la primele administrări, trebuie de utilizat doze tot mai mari. Se dezvoltă o oarecare adaptare relativă, obișnuință a organismului la preparatul folosit. Caz de limită a toleranței este **tahifilaxia** – lipsa deplină a reacției organismului la a 3 – 4-a introducere a preparatului (*exemplu*, efedrina).

Toleranța se poate dezvolta la utilizarea ganglioblocantelor, purgativelor, barbituricelor, tranchilizantelor benzodiazepinice etc.

Dependența medicamentoasă (farmacodependența)

Utilizarea vastă a medicamentelor psihotrope a generat o problemă foarte serioasă – problema dependenței medicamentoase sau narcomaniei.

Dependența medicamentoasă este pasiunea patologică față de unele preparate psihotrope legate de capacitatea lor de a modifica activitatea nervoasă superioară și provoca excitație plăcută pentru om (euforia) sau calmare.

Dependența medicamentoasă (patimă) prezintă o necesitate patologică de a repeta utilizarea medicamentului cu scopul ameliorării dispoziției, precum și înlăturării senzațiilor neplăcute (dureri în articulații, cord, frică de moarte, bronhospasm, pusecuri hipertonice etc.).

În funcție de particularitățile sale, dependența prezintă două tipuri: dependență psihică și dependență fizică.

Dependența psihică se caracterizează prin necesitatea administrării repetate a produsului farmaceutic, drogului sau alcoolului în scopul creării senzației de satisfacție și stimulare psihică (euforie) și înlăturării stării de disconfort.

Dependența fizică se manifestă prin sindromul de abstinență. Dintre manifestările acestuia unele simptome sunt de ordin subiectiv (anxietate, iritabilitate, sete pronunțată, dereglări comportamentale), altele, de ordin funcțional (convulsii, aritmii, colaps, moarte).

În funcție de medicamentele implicate, se disting următoarele tipuri de dependență:

a) dependenţă de tip alcool – barbiturice: alcool, barbiturice şi hipnotice ne-barbiturice, tranchilizante;
b) dependenţă de tip amfetaminic: amfetamină, dexamfetamină;
c) dependenţă de tip canabis: preparate din Cannabis sativa, marihuană, ganjă, haşiş;
d) dependenţă de tip cocaină: cocaină şi frunze de coca;
e) dependenţă de tip opioid: morfină, heroină, codeină, metadonă, petidină;
f) dependenţă de tip halucinogen: LSD, mescalină, psilucibină;
g) dependenţă de tip solvenţi organici: acetonă, tetraclorură de carbon, toluen.

Reacţiile adverse de tip idiosincrazic

Termen medical vechi, care ca şi discrazie, a fost inspirat de teoria umorilor fundamentale, pentru a desemna constituţia particulară a unui subiect (Gr. idios = propriu; syn = împreună; krasis = amestec, constituţie a unui corp, temperament). În prezent, deşi este considerat desuet, termenul se mai utilizează cu referire la susceptibilitatea anormală, particulară a unui subiect la anumite proteine, alimente, medicamente, substanţe diverse, care la majoritatea indivizilor nu provoacă nici o reacţie nocivă. Idiosincrazia reprezintă doar o intoleranţă şi nu trebuie confundată cu alergia. Reacţiile adverse de tip idiosincrazic sunt reacţii independente de doze şi constau în reacţii neobişnuite, fie cantitativ (răspunsuri disproporţionat de mari la doze mici sau disproporţionat de mici la doze mari), fie calitativ (reacţii anormale raportate la efectul farmacodinamic comun). Reacţiile de tip idiosincrazic se manifestă la un anumit grup de populaţie, care nu se încadrează în curba de distribuţie a variabilităţii (curba Gauss). O parte din reacţiile adverse de tip idiosincrazic s-au dovedit a avea substrat genetic, care induce fie anomalii de metabolizare a medicamentelor, fie determină modificarea reactivităţii tisulare la medicament. Continuă să existe însă şi reacţii adverse de tip idiosincrazic al căror mecanism a rămas încă neprecizat (exemplu, hipertensiunea intraoculară indusă de aplicarea locală de glucocorticoizi, reacţie apărută îndeosebi la populaţia albă). De menţionat, că idiosincrazia este o reacţie primară de intoleranţă a medicamentelor, adică se manifestă la prima introducere a preparatului.

Dintre reacţiile adverse idiosincrazice consecutive anomaliilor de metabolizare ale medicamentelor se pot aminti:

- creşterea toxicităţii dozelor obişnuite de izoniazidă (HIN), hidralazine, sulfamide la acetilatorii lenţi (caracter transmis autosomal recesiv);
- creşterea toxicităţii dozelor obişnuite la nortriptilină, fenitoină, sparteină, unele beta-blocante la persoanele cu deficit de citocrom P_{450} (transmis autosomal recesiv);
- intoleranţa la alcool, manifestată prin tulburări circulatorii şi congestia feţei la cei cu deficit de alcool dehidrogenază (caracter indus autozomal simplu);
- creşterea sensibilităţii la suxametoniu (curarizant depolarizant) la persoanele cu pseudocolinesterază plasmatică atipică, incapabilă să inactiveze curarizantul, ducând consecutiv la apnee toxică mortală.

Dintre reacţiile adverse de tip idiosincrazic consecutive unor anomalii de reactivitate tisulară se pot aminti:

- hemoliza indusă de: doze mici de antimalarice (chinină, clorochină etc.), sulfamide antimicrobiene, sulfamide hipoglicemiante (tolbutamidă), antiseptice urinare (nitrofurantoina, acid nalidixic etc.), fenacetină – la persoane în special bărbaţi, cu deficit de G-6PD, deficit transmis ereditar. G-6-PD este implicată în menţinerea unei concentraţii obişnuite de glutation redus în eritrocite, cărora le conferă rezistenţă faţă de substanţele oxidante. Numărul persoanelor cu acest tip de deficit este estimat la circa 200 000 000.
- efectul methemoglobinizant al sulfamidelor, fenacetinei, nitriţilor la persoanele cu deficit de NADH-methemoglobin-reductază din hematii.
- hipertermia malignă indusă uneori de anestezicele generale şi curarizante la indivizii cu anomalii ale canalelor calciului din membrana reticulului sarcoplasmatic al celulelor musculare striate.

Reacţiile adverse legate de întreruperea bruscă a administrării medicamentelor

Acest tip de reacţii adverse apare la suspendarea bruscă a administrării unor medicamente timp îndelungat şi se pot manifesta în două variante în esenţă contrare. Primul, aşa-numitul fenomen de anulare, se întâlneşte mai rar, în temei la utilizarea îndelungată a remediilor hormonale şi constă în inhibiţia durabilă a funcţiei glandelor proprii şi decăderea din reglare a hormonilor respectivi. Deosebit de uşor şi frecvent, cu consecinţe tragice uneori, această variantă apare în tratamentul cu glucocorticoizi (hidrocortizonă, prednisolon, dexametazonă etc.). simulând nivelul înalt al hormonului respectiv în sânge (hidrocortizonului), glucocorticoizii suprimă mecanismul activării naturale a corticosuprarenalelor – secreţia hormonului adrenocorticotrofinic. Drept consecinţă suprarenalele pierd stimulul şi se supun atrofierii, gradul căreia este direct proporţional cu durata tratamentului. La anularea bruscă a hormonului de substituţie exogen, evoluează insuficienţa corticosteroidă acută asemănătoare cu şocul în stresurile puternice (insuficienţa acută a corticosuprarenalelor), intervenţii chirurgicale, traume, reacţii alergice grave etc.

Înlăturarea tulburărilor acute necesită compensare urgentă a deficitului de hormon cu introducerea lui din afară. Prevenirea hipofuncţiei glandelor endocrine proprii (corticosuprarenalelor, glandelor sexuale) se poate numai la încetarea treptată a hormonoterapiei (micşorarea frecvenţei prizelor, dozelor).

Considerabil mai frecvent în medicină se întâlneşte altă variantă a reacţiei organismului, ca răspuns la suspendarea bruscă a administrării medicamentului. După orientare, această reacţie este diametral opusă celei precedente şi poartă denumirea de fenomen (sindrom) de restituire, reapariţie, „ricoşet" (rebound, engl. = recul, ricoşare) a semnelor unei boli, când este oprit brusc tratamentul acesteia. Uneori termenul este utilizat sinonim cu recrudescenţă. Esenţa fenomenului constă în dezinhibarea procesului de reglare sau a reacţiei aparte (separate) care au fost inhibate la început de către substanţa medicamentoasă. Ca rezultat are loc o supercompensare a procesului patologic cu acutizarea bruscă a bolii în comparaţie chiar cu perioada

precurativă (tab. 11). Ca și în prima variantă, metoda cea mai bună de profilaxie a fenomenului rebound este încetarea treptată (!) a administrării preparatului dat (grupei farmacologice sau chimice în întregime) cu substituirea, în caz de necesitate, cu alt preparat.

Tabelul 11

Cele mai frecvente și periculoase manifestări ale fenomenului rebound la încetarea bruscă a administrării medicamentelor după utilizarea lor sistematică

Preparatul, grupa	*Scopul utilizării*	*Efectele farmacologice ale preparatului*	*Manifestările fenomenului rebound*
1	2	3	4
Clonidina	Scăderea TA în boala hipertonică	Inhibiția centrului vasomotor și centrilor inervației simpatice	Creșterea bruscă a TA (criză hipertonică), tahicardie, dureri în regiunea cordului
Propranololul și alte β-adrenoblocante	Tratamentul sistematic al cardiopatiei ischemice	Blocajul adrenoreceptorilor în cord, micșorarea necesității în oxigen a miocardului	Accelerarea și amplificarea acceselor de angor pectoral până la infarct de miocard
Nitroglicerină, nitrații cu durata lungă de acțiune	Tratamentul cardiopatiei ischemice, jugularea acceselor de angină pectorală	Dilatarea vaselor capacitative, scăderea reîntoarcerii venoase, micșorarea lucrului și necesității în oxigen a cordului	Apariția sau accelerarea acceselor de angor pectoral, creșterea tensiunii arteriale, spasmul vaselor cerebrale
Fenobarbitalul și alte remedii antiepileptice	Profilaxia acceselor de epilepsie	Inhibiția zonei motorie a scoarței și descărcărilor automate în focarul epileptogen	Accelerarea și amplificarea acceselor epileptice până la răul convulsiv îndelungat
Barbituricele, benzodiazepinele și alte hipnotice și remedii psihosedative	Tratamentul insomniei, anxietății, încordării psihice, fricii	Accelerarea adormirii, aprofundarea somnului; înlăturarea axietății, încordării psihice	Iritabilitate, insomnie, conflictualitate, somn superficial, visuri anxioase, reacții puternice și neadecvate la stres
Anticoagulante cu acțiune indirectă	Profilaxia trombozei vaselor coronariene, cerebrale etc.	Inhibiția sintezei factorilor de coagulare a sângelui	Creșterea bruscă a coagulabilității sângelui până la tromboză

Reacţii adverse la nivelul cavităţii bucale

Cavitatea bucală este sediul apariţiei a numeroase şi extrem de variate reacţii adverse medicamentoase. Ultimele la acest nivel depind de medicament (particularităţi fizio-chimice, ritm de administrare, posologie) şi de terenul pacientului, atât local – starea interioară a mucoasei bucale, septicitatea buco-dentară, cât şi general, fiziologic sau patologic.

Reacţiile adverse medicamentoase la nivelul cavităţii bucale îmbracă un polimorfism considerabil, dublat adesea de lipsa de specificitate, acelaşi tip de reacţii adverse, putând avea cauze dintre cele mai variate (tab. 12).

Tabelul 12

Principalele tipuri de reacţii adverse la nivelul cavităţii bucale şi medicamentele care le produc

Tipul reacţiei adverse		*Medicamentul cauzator*
Stomatită	*aftoasă*	sulfamide, amidopirină, penicilamină, săruri de aur, levamisol.
	ulceroasă	izoprenalină, cocaină, barbiturice, antitiroidiene, acidul acetilsalicilic, fenilbutazonă, ergotamină tartrat, cloramfenicol, levamisol, violet de genţiană, acid tricloracetic.
	de contact	anestezice topice, antimicrobiene, antiseptice, ape de gură, paste de dinţi, amalgam, gume, fixatori dentari, nichel.
	de alte tipuri	cortizoni, antifolice, fenolftaleină, ioduri, chinină, citotoxice.
Eritem multiform (sindrom Stevens Johnson)		propranolol, minoxidil, barbiturice, benzodiazepine, meprobamat, fenitoină, carbamazepină, fenotiazine, salicilaţi, diflunisal, fenilbutazonă, sulindac, săruri de aur, tiazide, furosemid, penicilină, ampicilina, tetracicline, clindamicină, sulfamide retard, rifampicină, etambutol, chinină, ape de gură conţinând iod.
Lupus eritematos cu manifestări orale		fenitoină, antihipertensive (în special hidralazina), tetracicline.
Erupţii lichenoide		fenotiazine, litiu (sub formă de carbonat), chinidină, blocante β adrenergice, metildopa, captopril, diuretice tiazidice, spironolactonă, antiinflamatoare nesteroidiene, săruri de aur, penicilamină, PAS, tetracicline, mepacrină, clorochină, chinină, bismut.
Pigmentarea mucoasei bucale		fenotiazine; antianxioase; metildopa; minociclină; preparate ce conţin: bismut, cupru, aur, mercur, argint, zinc; apă oxigenată; (produc şi lizereu gingival); contraceptive orale.
Hiperplazie gingivală		hidantoine (fenitoina), blocante calcice dihidropiridinice (nifedipină), ciclosporină A, contraceptive orale.
Sângerări gingivale		acidul acetilsalicilic, anticoagulante, săruri de aur, valproat de sodiu, citotoxice.
Diminuarea până la dispariţie a senzaţiei gustative		litiu, biguanide, peniciline (în 35% din cazuri), rifampicină, griseofulvină, metronidazol, penicilamină.
Alte tulburări ale gustului		levodopa, imipramină, litiu, antidiabetice (metformină), acidul acetilsalicilic, săruri de aur, propafenonă, blocantele canalelor calcice (nifedipină, diltiazem), captopril, acetazolamidă, griseofulvină, carbenicilină, lincomicină, etambutol, metronidazol, citostatice, clorhexidină, clofibrat, penicilamina.

Tulburări funcționale	***senzație de arsură bucală***	preparatele de fier, acid folic, captopril.
	arsuri și usturimi la nivelul limbii și faringelui	salicilat de sodiu, salicilamidă, amidopirină, fenilbutazonă, fenacetină, penicilină, streptomicină, kanamicină, neomicină, eritromicină, tetraciclină.
	parestezii la nivelul cavității bucale	penicilină, streptomicină, neomicină, eritromicină, polimixine.
	parestezii ale feței	labetalol, acetazolamidă, sultiam.
	senzație de uscăciune a gurii	salicilați, fenacetină, săruri de aur, cloramfenicol, penicilină, kanamicină, polimixină.
Leziuni ale limbii		cloramfenicol („limba neagră păroasa"), perborat de sodiu.
Cheilite		antiinflamatoare nesteroidiene, polimixine.
Adenopatie cervico-facială		hidantoine, primidonă, fenilbutazonă.
Osteomalacie a maxilarului		hidantoine.
Diminuare a secreției salivare		anticolinergice, neuroleptice, antidepresive, litiu, tranchilizante, antiparkinsoniene, amfetamine, antihistaminice, antiemetice, fenilbutazonă, clonidină, metildopa, guanetidină, antiaritmice.
Hipertrofie a glandelor salivare cu hipersecreție		catecolamine, captopril, metildopa, guanetidină, betanidină, antitiroidiene, fenotiazine, fenilbutazonă, ioduri, clorhexidină, sulfamide antimicrobiene, etionamidă.
Dureri la nivelul glandelor salivare		fenilbutazonă, warfarină, bretilium, antihipertensive (clonidină, metildopa), alcaloizii din Vinca, blocante H_2, citotoxice, doxiciclină, nitrofurantoină, clorhexidină.
Modificări de culoare și formă a dinților		preparate de fier, acizi, tetracicline, minociclină, nitrofurantoină, clorhexidină, paste de dinți cu fluor.
Modificări de rezistență a dinților (favorizând apariția caricii)		tetracicline, morfină, antidepresive triciclice, litiu carbonic, antineoplazice.
Dischinezie buco-laringo-facială		antispastice, antialergice, alfa-metildopa, neuroleptice.
Disartrie		benzodiazepine, fenotiazine, butirofenone, levodopa, litiu, amfetamine, alcool, metildopa, metoclopramidă.
Halitosis		cloralhidrat, paraldehidă, amfetamine, alcool, isosorbid dinitrat, citotoxice, vitamina B (tratament abuziv), disulfiram.
Micoze orofaringiene		beta-lactamine (îndeosebi penicilinele), antibiotice cu spectru larg (cloramfenicol, tetracicline), analgezice opiacee, aerosoli cu cortizoni (beclometasonă dipropionat).

După Ioa Fulga – „Farmacologie" – București, 2004, p. 632-634.

2.9. Interacţiunea medicamentelor

Interacţiunea medicamentelor presupune utilizarea simultană sau succesivă a două sau mai multe medicamente, pe aceeaşi cale sau pe căi diferite.

Se disting 2 tipuri de interacţiune a medicamentelor:

- de ordin farmacocinetic;
- de ordin farmacodinamic.

Interacţiuni farmacocinetice

Interacţiuni de tip farmacocinetic pot surveni la toate etapele proceselor cinetice din organism cu consecinţe asupra proceselor farmacocinetice.

Interacţiuni la etapa de absorbţie

Interacţiunile medicamentoase în cursul absorbţiei digestive pot fi consecinţa modificării funcţiei motorii gastrointestinale şi pH-ului gastric sau intestinal.

Timpul de evacuare gastrică influenţează rata de livrare a medicamentului către intestin, segmentul principal al absorbţiei. Factorii care reţin evacuarea gastrică scad, de regulă, absorbţia medicamentelor şi viceversa. Absorbţia intestinală este favorizată de către medicamentele, care inhibă activitatea motorie digestivă şi diminuată de cele care o stimulează.

Modificările medicamentoase ale pH-ului gastric şi intestinal influenţează absorbţia, în concordanţă cu mărimea fracţiei disociate a medicamentelor.

Procesul de absorbţie reprezintă un alt mecanism prin intermediul căruia unele medicamente pot reduce absorbţia digestivă a altora. În categoria medicamentelor adsorbante sunt incluse subsalicilatul de bismut şi rezinele schimbătoare de ioni (colistiramina). Ele pot reduce absorbţia digoxinei, tetraciclinei, doxiciclinei cu 35-40%. Rezinele schimbătoare de ioni, administrate în tratamentul hipercolesterolemiei, interferează cu absorbţia anticoagulantelor şi tiroxinei.

Interacţiuni la etapa de transport şi distribuţie

Competiţia între medicamentele cu situsuri comune de legare pe proteinele plasmatice este destul de frecventă. Menţionăm câteva exemple din această categorie: acizii mefenamic, nalidixic, etacrinic etc. se numără printre medicamentele, care deplasează anticoagulantele cumarinice de pe suportul proteic; acidul salicilic şi fenilbutazona atenuează legarea de proteinele plasmatice a fenitoinei; tolbutamidei şi indometacinei, antagonizând legarea fenilbutazonei de proteinele plasmatice.

Interacţiuni la etapa de biotransformări

Din punct de vedere al consecinţelor clinice, acest tip de interacţiune poate fi considerat ca cel mai important. Unele medicamente au capacitatea de a stimula activitatea metabolică a sistemelor enzimatice hepatice, diminuând astfel concentraţia sanguină şi intensitatea efectelor medicamentelor asociate. Există, de asemenea, o categorie de medicamente, care inhibă diverse sisteme enzimatice cu acumularea medicamentelor – substrat şi creşterea toxicităţii lor. Exemple de interacţiune prin

mod de inducție sau inhibiție enzimatică sunt descrise în compartimentul "Biotransformarea medicamentelor".

Interacțiuni la etapa de eliminare

Eliminarea renală a medicamentelor poate fi influențată prin administrarea asociată a altor preparate, acestea acționând prin:

- modificarea pH-ului urinar;
- intensificarea sistemelor implicate în secreția tubulară;
- alterarea ratei filtrării glomerulare.

Variațiile pH-lui urinar corelează cu procesul de disociere al medicamentelor. Astfel, acidifierea urinei favorizează eliminarea structurilor bazice, a căror disociere se intensifică în aceste condiții. Eliminarea structurilor acide se accentuează la alcalinizarea urinei.

Paralel cu factorii patologici și alimentari, medicamentele induc variații ale pH-ului urinar, modificând eliminarea renală a altor substanțe administrate concomitent.

Alcalinizarea urinei se realizează prin administrarea bicarbonatului de sodiu. Antiacidele neutralizante (hidroxidul de magneziu, compușii de aluminiu) tind să mărească valoarea pH-lui urinar. În această condiție, clearance-ul renal al bazelor slabe scade, fiind favorizată eliminarea structurilor acide. Acidifierea urinei, prin administrarea clorurii de amoniu, are consecințe inverse asupra medicamentelor bazice și acide. Aceste fenomene pot fi utilizate cu scopul accelerării eliminării toxicelor respective din organism.

În cazul secreției tubulare medicamentele administrate asociat pot concura. Aceasta se referă la unele structuri acide secretate la nivelul tubului contort proximal prin intermediul acelorași sisteme de transport. Din această categorie fac parte: sulfonamidele, diureticele tiazidice, diazoxidul, metotrexatul, penicilinele, probenecidul etc. Spre exemplu: acidul acetilsalicilic și alte antiinflamatoare nesteroidiene reduc efectul antihipertensiv al diureticelor tiazidice, prin antagonizarea secreției lor la nivelul tubului proximal. Cimetidina inhibă secreția tubulară a procainamidei.

Intensificarea fluxului sanguin renal, indusă de unele medicamente (ex. vasodilatatoarele), poate determina creșterea clearance-ului altor preparate. Interacțiunile medicamentoase pot surveni și în cursul eliminării biliare. Probenecidul reduce excreția biliară a rifampicinei și indometacinei. Colestiramina, împiedicând reabsorbția intestinală a unor medicamente eliminate pe cale biliară (digoxina), întrerupe circuitul enterohepatic și reduce timpul de înjumătățire al acestora.

Interacțiuni farmacodinamice

Interacțiunile medicamentoase pot avea loc și în faza farmacodinamică. În funcție de specificul acțiunii medicamentelor asociate, interacțiunile medicamentoase la etapa farmacodinamică sunt de două feluri:

- interacțiuni de tip sinergic;
- interacțiuni de tip antagonist.

Sinergismul farmacodinamic

Asocierea a două sau mai multe medicamente, care determină un efect global egal sau mai mare decât suma efectelor componentelor asociate, se numeşte ***sinergism*** sau ***asociere sinergică***.

Deosebim: sinergism aditiv sau sinergism de sumaţie şi sinergism superaditiv sau de potenţare.

Sinergismul aditiv sau „de sumaţie"

Se obţine numai între medicamentele care produc acelaşi efect, efectul general al acestei asocieri, fiind egal cu suma efectelor fiecărei substanţe în parte. Pot fi următoarele variante de sinergism aditiv:

- Ambele substanţe ale unei asociaţii sinergice acţionează pe acelaşi receptor. Sinergismul dintre astfel de substanţe se numeşte *sinergism aditiv de doză*, întrucât asocierea acestora ar putea fi înlocuită cu creşterea dozei numai a uneia din ele.
- Sinergismul aditiv dintre substanţe cu structură chimică diferită, care acţionează după acelaşi mecanism sau după mecanisme diferite, efectele fiind însă asemănătoare. Un astfel de **sinergism** este numit **aditiv de efect** (inhibitorii monoaminoxidazei potenţează acţiunea adrenalinei, noradrenalinei, serotoninei).

Sinergismul superaditiv sau de potenţare

Asocierea medicamentoasă sinergică, a cărei efect global este mai mare decât suma efectelor componentelor asociate se numeşte *sinergism de potenţare*. Potenţierea poate fi întâlnită atât la medicamentele cu efect similar, cât şi la cele cu efect diferit. De exemplu, morfina potenţează somnul narcotic, tranchilizantele – efectul analgezicelor, cocaina – efectul hipertensiv al adrenalinei etc.

Antagonismul farmacodinamic

Antagonismul farmacodinamic constă în diminuarea sau anularea efectelor farmacodinamice ale unei substanţe ca urmare a asocierii cu o altă substanţă medicamentoasă, care acţionează în sens opus. În funcţie de particularităţile farmacodinamice ale medicamentelor asociate, antagonismul poate fi generat prin mecanisme diferite.

Antagonismul competitiv

Antagonismul competitiv se instalează atunci când medicamentele asociate interacţionează cu acelaşi tip de receptori, un medicament fiind agonist, iar altul antagonist. La doze (concentraţii) echivalente, antagonistul, beneficiind de afinitate înaltă pentru receptor, se opune interacţiunii agonist-receptor, blocând apariţia efectelor caracteristice agonistului.

Conform legii interacţiunii maselor, creşterea progresivă a dozei (concentraţiei) agonistului determină disocierea antagonistului de la nivelul receptorului cu reinstalarea efectelor agonistului. Drept exemplu de antagonism competitiv pot servi:

acetilcolina – muscarinocolinoliticele; *acetilcolina* – nicotinocolinoliticele; *adrenomimetice – adrenoblocantele*; *histamina – antihistaminicele*.

Antagonismul necompetitiv

Antagonismul necompetitiv este consecința asocierii a două medicamente, care acționează în sens opus și care vizează diferiți receptori sau mecanisme. Astfel, medicamentul antagonist diminuează capacitatea de răspuns a structurii efectorii prin modificarea permeabilității membranei celulare, reducerea dinamicii calciului, modificarea activității unor sisteme enzimatice.

Antagonismul necompetitiv poate fi rezultatul administrării asociate a unui medicament, care acționează pe același tip de receptori ca și agonistul, efectul său blocant fiind ireversibil. Un exemplu în acest sens este antagonismul norepinefrină – fenoxibenzamină.

Uneori, ambele medicamente asociate sunt agoniste, însă grație faptului că acționează pe receptori diferiți, a căror activare se soldează cu efecte de sens opus, efectul final se încadrează în noțiunea de **antagonism funcțional**. De exemplu: acetilcolina – epinefrina; histamina – norepinefrina; peniciline – tetracicline.

Incompatibilitățile medicamentoase

Incompatibilitățile medicamentoase sunt antagonisme ce țin de la prescrierea unor medicamente într-o rețetă și care determină fie modificarea proprietăților fizice și chimice ale medicamentului sau formei farmaceutice, fie anularea unui efect scontat sau producerea unui efect indezirabil. Incompatibilitățile pot fi fizice, chimice, farmacodinamice sau farmaceutice.

Incompatibilitățile fizice sunt cauzate de o modificare a stării fizice, rezultată din contactul a două substanțe asociate. De exemplu, clorhidrat de pilocarpină cu acid ascorbic sau difenhidramina formează un precipitat.

Incompatibilitățile chimice pot surveni în urma prescrierii a două sau mai multe substanțe, care, la contactare reacționează chimic între ele, modificând calitativ forma farmaceutică. Este cel mai răspândit tip de incompatibilitate și se produce preponderent în soluții. Din incompatibilitățile chimice rezultă compuși noi, uneori inactivi, ulterior toxici sau nocivi pentru organism. Ca exemple se pot cita: iodura de sodiu în asociere cu apa oxigenată produce reacția de oxidare; atropina și iodura de sodiu formează o sare dublă insolubilă și inactivă; fenazona combinată cu nitritul de amil formează un derivat nitros foarte toxic etc.

Incompatibilitățile farmacodinamice sunt cele, în care medicamentele prescrise produc un antagonism nedorit și neavantajos pentru pacient. Exemple de incompatibilități de acest fel sunt: diminuarea efectului penicilinei asociate cu cloramfenicol; creșterea efectelor toxice ale metotrexatului combinat cu sulfamidele; ocitocicele asociate cu ciclopropanul pot provoca aritmii cardiace prin sensibilizarea miocardului, iar asociate cu digitalicele pot induce bloc atrioventricular.

Incompatibilitățile farmaceutice sunt reprezentate de prescrierea unui medicament într-o formă necorespunzătoare sau a unei cantități prea mari pentru forma farmaceutică.

2.10. Fenomenele survenite la administrarea repetată a medicamentelor

La administrarea îndelungată a medicamentelor sunt posibile patru variante de modificare a efectelor farmacologice:

a) intensificarea acțiunii preparatelor;

b) diminuarea efectelor farmacologice;

c) dependența medicamentoasă;

d) alergizare (hipersensibilizare).

Intensificarea acțiunii preparatelor poate surveni ca rezultat al cumulării, sensibilizării sau fenomenului rebound (de suspendare).

Cumularea (lat. *cumulatio* – însumare, acumulare) poate fi de ordin material, când este diminuată excreția, dereglată funcția renală și hepatică, în caz de supradozaj și de ordin funcțional, manifestată prin sporirea acțiunii farmacologice la administrarea repetată a aceleiași doze de medicament. Cumularea materială are loc la utilizarea repetată a preparatelor epurate lent din organism și este caracteristică pentru glicozidele cardiace, barbiturice, anticoagulante, bromura de sodiu etc.

Cumularea funcțională se dezvoltă, de regulă, la administrarea repetată a psihotropelor, anticolinesterazicelor ș.a.

Sensibilizarea (lat. *sensibilis* – sensibil) în sens larg se caracterizează prin răspunsuri anormale, cantitative sau calitative. Sensibilizarea (intoleranța) include două variante: congenitală și dobândită.

Intoleranța congenitală (idiosincrazia) este o reacție particulară observată la unii indivizi și care constă în apariția unui răspuns necaracteristic compusului medicamentos dat. Idiosincrazia este rezultatul prezenței unor enzimopatii.

Intoleranța dobândită este o varietate de răspuns la acțiunea medicamentelor de tip alergic. În acest caz medicamentul se cuplează cu anticorpii formați anterior și se declanșează reacția alergică (erupții cutanate, prurit, dermatită, conjunctivită, edem angioneurotic (Quincke), spasm bronșic etc.).

Fenomenul rebound a fost descris în compartimentul 2.6.

Diminuarea efectelor farmacologice la administrarea repetată a preparatelor se manifestă prin desensibilizare, tahifilaxie, toleranță și fenomenul de anulare.

Desensibilizarea se manifestă prin diminuarea gradată a sensibilității organismului față de medicament sau dispariția treptată a răspunsului farmacodinamic. Are loc, de regulă, la administrarea hormonilor sau a neuromediatorilor. Mecanismele implicate în urma administrării repetate și în apariția desensibilizării sunt:

1. Inactivarea receptorilor membranari la suprafața celulelor țintă. Diminuarea receptorilor se poate produce prin trei procese principale:
   a. endocitoza receptorilor care au fixat ligandul specific și hidroliza lor în lizozomi;
   b. modificarea conformației receptorului după fixarea ligandului;
   c. fixarea ligandului fără transmiterea semnalului specific interacției ligand-receptor.
2. Pierderea caracteristicilor de reglare specifice unei anumite enzime, cu menținerea proprietăților catalitice.

3. Tratamentul unor alergii prin injectarea repetată de soluţii diluate ale alergenului. Concentraţia alergenului este prea mică pentru a genera simptome, dar promovează toleranţa antigenului de către sistemul imun (hiposensibilizare).

Tahifilaxia sau desensibilizarea acută constă în reducerea rapidă şi progresivă a răspunsului până la dispariţia lui, ca urmare a întrebuinţării repetate a unui medicament la intervale scurte de timp (amfetamina, efedrina).

Toleranţa prezintă scăderea sau dispariţia efectului terapeutic la utilizarea repetată a preparatului fără fenomene de dependenţă. Drept exemplu, pot servi purgativele vegetale ce conţin antraglicozide. Spre deosebire de tahifilaxie, toleranţa se instalează după o perioadă de timp mai îndelungată. Există două tipuri de toleranţă: *înnăscută* şi *dobândită*.

Toleranţa înnăscută se depistează la naşterea copilului şi se manifestă la administrarea internă şi parenterală a preparatelor. Astfel, la om s-au înregistrat cazuri de toleranţă faţă de anticoagulantele cumarinice, care au necesitat mărirea dozei uzuale de 20 de ori.

Toleranţă dobândită (individuală) constă în diminuarea gradată a răspunsului farmacodinamic la o administrare cronică de medicament. Ea se poate instala ca urmare a intensificării procesului de metabolizare sau diminuării procesului de absorbţie consecutive administrării repetate a unor medicamente (barbiturice, analgezice, antihistaminice, purgative etc.).

Dependenţa medicamentoasă (patima) prezintă o necesitate patologică de a repeta utilizarea medicamentului cu scopul ameliorării dispoziţiei, precum şi înlăturării senzaţiilor neplăcute (dureri în articulaţii, cord, frică de moarte, bronhospasm, puseuri hipertonice etc.). Dependenţa poate fi psihică şi fizică.

Dependenţa psihică se caracterizează prin necesitatea administrării repetate a produsului farmaceutic, drogului sau alcoolului, în scopul creării senzaţiei de satisfacţie şi stimulare psihică (euforie), înlăturării stării de disconfort.

Dependenţa fizică se manifestă prin sindromul de abstinenţă. Unele din simptomele acestuia sunt de ordin subiectiv (anxietate, iritabilitate, sete pronunţată, dereglări comportamentale), altele de ordin funcţional (convulsii, aritmii, colaps, moarte). Medicamentele implicate în dezvoltarea dependenţei au fost descrise mai sus (vezi compartimentul respectiv).

FARMACOLOGIE SPECIALĂ

FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS

Sistemul nervos este format din totalitatea formaţiunilor, a căror structură de bază este reprezentată de ţesutul nervos. Sistemul nervos:

- coordonează funcţia tuturor organelor;
- are rol în reglarea funcţiilor în relaţiile organismului cu mediul;
- exercită rol de integrare.

Sistemul nervos este sediul multor efecte medicamentoase. Elementul structural fundamental este neuronul. Sistemul nervos este constituit 'din aproximativ 100 de miliarde de neuroni.

Clasificarea sistemului nervos din punct de vedere anatomic:

- Sistem nervos central (SNC) - reprezintă partea principală a sistemului nervos şi se ocupă cu prelucrarea informaţiei venită de la receptori (vizuali, tactili, de durere). Este format din măduva spinării şi encefal (protejate de coloana vertebrală şi cutia craniană).
- Sistemul nervos periferic (SNP) - cuprinde totalitatea fibrelor nervoase şi a ganglionilor cu aşezare extranevraxială, dar în strânsă legătură cu acestea. Aceste fibre intră în alcătuirea nervilor spinali (31 de perechi) şi a nervilor cranieni (12 perechi).

Medicamentele cu influenţă asupra sistemului nervos se clasifică în:

- medicamentele cu influenţă asupra SNP
- medicamentele cu influenţă asupra SNC.

Farmacologia sistemului nervos periferic cuprinde:

1. farmacologia sistemului nervos somatic:
   - anestezicele locale
   - curarizante.
2. farmacologia sistemului nervos vegetativ:
   - medicamente cu influenţă asupra sistemului nervos parasimpatic
   - medicamente cu influenţă asupra sistemului nervos simpatic.

Capitolul III. SUBSTANŢELE MEDICAMENTOASE CU ACŢIUNE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS SOMATIC

3.1. Anestezicele locale

Anestezicele locale (*gr. aesthesis – senzaţie, durere; tan – negaţie*) sunt substanţe care deprimă reversibil sensibilitatea terminaţiunilor nervoase senzitive şi transmiterea impulsurilor prin anumite fibre nervoase, efectul farmacologic exercitându-se într-un teritoriu limitat, corespunzător locului aplicării. La anestezicele de prima generaţie se referă cocaina, care se foloseşte în medicină din anul 1884. În anul 1905 a fost descoperit anestezicul de generaţia a doua – procaina (Novocaina[R]). O etapă importantă în dezvoltarea anesteziei locale a devenit descoperirea anestezicelor de generaţia a treia – lidocainei şi trimecainei (anul 1943). Următoarea etapă au devenit anestezicele de generaţia a patra – prilocaina (anul 1953), mepivacaina şi bupivacaina (anul 1957), care mai puţin depind de preparatul vasoconstrictor, posedă un efect analgezic mai pronunţat. În anii 1970 au apărut anestezice de generaţia a cincea – etidocaina (a. 1971) şi articaina (a. 1974). La contactarea anestezicelor locale cu ţesuturile se stopează, în primul rând, senzaţia de durere, prin inhibarea generării şi conducerii potenţialelor de acţiune în fibra nervoasă. Anestezicele locale micşorează sau înlătură pe deplin fluxul de impulsuri de la locul manoperelor dureroase (operaţiei) în SNC, totodată durerea se înlătură fără pierderea conştiinţei şi se păstrează contactul pacientului cu medicul.

În practica stomatologică nici o grupă de medicamente nu se utilizează atât de vast ca anestezicele locale, deoarece majoritatea manoperelor medicului stomatolog provoacă senzaţii dureroase de diferită intensitate.

Anestezicele locale afectează totalitatea neuronilor şi fibrelor nervoase din zona vizată, cele mai susceptibile la blocare fiind fibrele amielinice sau cele puţin mielinizate (deoarece teaca de mielină întârzie pătrunderea anestezicului local) şi axonii scurţi (la nivelul cărora distanţele dintre strangulaţiile Ranvier, lipsite de mielină, sunt mai scurte). Primele afectate vor fi fibrele vegetative şi cele ale sensibilităţii termice şi dureroase, apoi cele proprioceptive, cele ale sensibilităţii de tact şi presiune şi, în final, motorii somatice.

Anestezia locală permite intervenţii chirurgicale mici, de scurtă durată, ca şi unele investigaţii endoscopice. Poate fi utilă pentru calmarea temporară a unor dureri localizate, pentru blocada nervoasă, în unele stări patologice şi pentru a permite anumite manevre stomatologice dureroase.

Către anestezicele locale se înaintează un şir de cerinţe: ele trebuie să posede o selectivitate superioară şi un spectru larg de acţiune, o durată şi o intensitate suficientă (adecvată timpului necesar pentru operaţie), să fie solubile în apă, să nu

producă iritarea țesuturilor, să aibă toxicitate inferioară și să reziste sterilizarea. Este preferabil ca ele să aibă un efect vasoconstrictor, să se absoarbe lent și efectul local să dispară cât mai lent.

Mecanisme de acțiune ale anestezicelor locale

Anestezicele locale inhibă transmisia nervoasă, prin blocarea influențelor generate de variațiile conductanței ionului de sodiu. Anestezia locală se caracterizează, în linii mari, prin scăderea vitezei de propagare a potențialului de acțiune și prin deprimarea conducerii nervoase.

Anestezicele locale influențează moderat caracteristicile potențialului de repaus al fibrei nervoase, în schimb, se modifică specific răspunsul la stimularea nervului.

Anestezicele locale acționează în principal asupra elementelor nervoase, neuroni și fibre nervoase. Fibrele nervoase sunt interesate în următoarea ordine: fibrele nervoase subțiri (diametru mic și respectiv suprafața mare de contact) și axonii scurți (distanțe internodale mici), ceea ce corespunde în ordine: fibrelor vegetative, ale durerii și temperaturii, proprioceptive și tactile. Fibrele cu frecvență de descărcare mare și potențial de acțiune durabil sunt interesate preferențial. Fibrele groase și mielinizate, motorii, somatice, sunt interesate ultimele. De asemenea, fibrele nervoase superficiale sunt afectate înaintea celor profunde la care anestezicele difuzează mai greu. De aceea în trunchiurile nervoase mixte, voluminoase, unde fibrele motorii sunt localizate circumferențial la suprafața trunchiului poate apare uneori bloc motor înaintea blocului senzitiv.

În condiții de repaus, membrana fibrei nervoase este impermeabilă la influxul de ioni de sodiu. Stimularea axolemei conduce, în situații normale, la creșterea conductanței pentru ionii de sodiu, iar stimularea gradată determină o creștere marcată a permeabilității membranare pentru ionii de sodiu, cu pătrundere masivă a acestui ion prin canalele specifice. Curentul de sodiu va genera un potențial de acțiune de 30-40mV, care se propagă spre capătul distal al fibrei nervoase. Repolarizarea membranei neuronale se realizează ca urmare a scăderii permeabilității axolemei pentru ionii de sodiu și a reluării fluxului spre exterior al ionilor de potasiu.

Pierderea sensibilității locale este rezultatul interferării procesului de excitație – conducere, ca urmare a diminuării permeabilității membranelor neuronale sau nervoase la ionii de sodiu cu „stabilizarea membranară" consecutivă, urmată de creșterea pragului de excitabilitate, împiedicarea depolarizării, respectiv a potențialului de acțiune propagat și, în final, blocarea impulsului nervos.

Există trei mecanisme prin care anestezicele locale pot inhiba influxul ionilor de sodiu, în cadrul stimulării nervoase.

Mecanismul molecular al acestor efecte electrofiziologice este corelat cu structura chimică generală a anestezicelor locale.

Din punct de vedere chimic, anestezicele locale aparțin clasei esterilor și clasei amidelor, prezentând un rest aromatic lipofil și o grupare amino-hidrofilă. Gruparea amino- poate fi întâlnită atât sub formă neionizată (care permite penetrarea tecii de mielină), cât și sub formă ionizată, de amoniu cuaternar. În condițiile unui pH alcalin local, predomină forma neionizată, iar în condiții de aciditate locală (în focarul de

inflamaţie, unde pH-ul este de 5,0-6,0), cea ionizată. Restul aromatic conferă lipofilia anestezicului şi determină capacitatea de legare de proteine, consecutiv potenţa şi durata efectului anestezic. Restul amino-terminal este hidrofil. El poate exista sub două forme: neionizată, foarte liposolubilă, difuzând uşor prin membrane şi ionizată, cationică, de amoniu cuaternar. Cele două forme coexistă, proporţia lor depinzând de pKa – moleculei şi pH-ul soluţiei.

În axoplasmă, se stabileşte un echilibru între cele două forme. Forma neionizată este mult mai bine liposolubilă şi pătrunde uşor prin membrane.

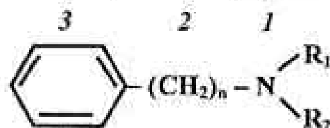


Fig. 5. *Structura chimică a anestezicelor locale*

Notă:

1 – aminogrupa hidrofilă, care poate exista sub formă ionizată şi neionizată, raportul dintre ele depinde de pKa şi pH-ul soluţiei;

2 – catena intermediară, care determină apartenenţa de grup: esteri sau amide;

3 – rest aromatic – determină gradul de solubilitate în lipide (lipofilie) şi capacitatea de circulare cu proteinele, totodată potenţa şi durata de acţiune.

Proporţia formei ionizate depinde de pKa-ul medicamentului şi de pH-ul soluţiei. Clinic, este important faptul, că sub formă de bază liberă neionizată, anestezicul străbate cu uşurinţă membranele biologice. Consecutiv, pentru apariţia anesteziei locale, este necesară o cantitate suficientă de bază liberă. PKa-ul scăzut al medicamentului sau pH-ul ridicat al soluţiei sau ţesutului, în care s-a făcut administrarea, determină creşterea disponibilului de bază liberă. După injectarea anestezicelor locale, capacitatea de tamponare şi pH-ul ţesuturilor (pH=7,4) favorizează formarea bazelor libere. La pH-ul tisular normal (pH=7,4) se găseşte sub formă de bază liberă 20% din lidocaină (pKa=7,86), dar numai 2% din procaină (pKa=8,92).

Anestezicele locale sunt baze slabe, puţin hidrosolubile, de aceea ele se utilizează sub formă de săruri acide hidrosolubile (ex. clorhidraţi), care uşor difuzează în toate ţesuturile, însă nu posedă activitate anestezică. Ultima apare după hidroliza sării în ţesuturi: se eliberează anestezicul bază, bine solubilă în lipide, în care este bogat ţesutul nervos. Majoritatea anestezicelor locale au o constantă de disociere 7,7 – 7,8, de aceea hidroliza este posibilă numai în mediul alcalin (la pH-ul nu mai mic de 7,4). În condiţiile inflamaţiei, însoţită de acidoza tisulară locală, eficienţa anestezicelor locale scade, deoarece este dificilă hidroliza sării şi eliberarea anestezicului alcalin (mai ales a procainei, pKa-ul căreia este 8,9). Afară de aceasta, prezenţa în inflamaţie a hiperemiei şi permeabilităţii vasculare crescute, accelerează absorbţia anestezicului de la locul de administrare. În procesele inflamatorii în regiunea maxilo-facială (periostită, osteomielită, periodontită, sialoadenită etc.) nu întotdeauna se reuşeşte obţinerea unei anestezii eficiente. Pentru potenţarea acţiunii anestezicelor locale se efectuează premedicaţia cu sedative şi analgezice. Soluţiile de anestezice locale se vor suplimenta cu substanţe vasoconstrictoare (epinefrină, norepinefrină, vasopresină etc.). Vasoconstrictoarele, încetinind resorbţia anestezicului de la locul

administrării, prelungesc și sporesc anestezia, reduc toxicitatea preparatului. Adaosul epinefrinei, totodată, scade pH-ul soluției anestezice, diminuând proporția formei ionizate, însă avantajele acestei asocieri prevalează asupra acestui efect. Aceasta este în deosebi de important în practica stomatologică, deoarece regiunea feței, faringelui și laringelui este foarte bine vascularizată.

Ambele forme contribuie la închiderea canalelor de sodiu. Moleculele neionizate de anestezic local, care posedă liposolubilitate și difuzează cu ușurință prin membrană, închid canalele membranare specifice pentru ionii de sodiu, fie prin acțiune compresivă directă, fie prin generarea de modificări conformaționale ale lipoproteinelor membranare. Moleculele ionizate (cationice) interacționează cu un receptor situat la deschiderea spre interior a canalelor de sodiu. Aceste molecule ar închide orificiul intern, axoplasmic al acestor canale, fixându-se probabil pe receptorii specifici ai suprafeței interne membranare și inhibând în acest fel generarea potențialului de acțiune.

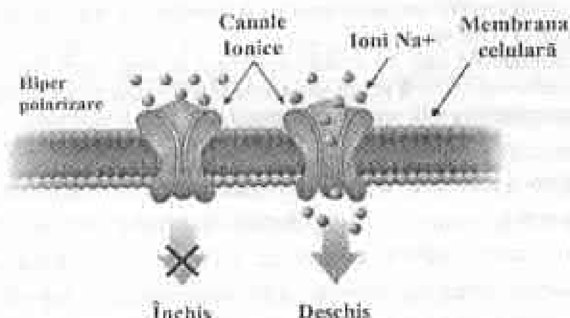


Fig. 6. *Blocarea canalelor membranare pentru Na^+ de către anestezicele locale*

Electrofiziologic, se constată următoarele modificări produse de anestezicele locale: stabilizarea membranei fibrelor nervoase; creșterea pragului de excitabilitate; deprimarea depolarizării, până la blocarea generării potențialului de acțiune autopropagat; blocarea impulsului nervos, datorită diminuării permeabilității membranei pentru ionii de sodiu.

Există receptori specifici pentru anestezicele locale. Acești receptori sunt localizați în membrana neuronală, în imediata apropiere a canalului pentru sodiu. Fixarea anestezicului local pe receptorul specific ar induce scăderea apreciabilă a permeabilității membranei nervoase la Na^+ și o ușoară diminuare a conductanței la K^+.

Se admite și intervenția unor mecanisme calcice. Este cunoscut faptul, că eliberarea Ca^{++} legat determină creșterea permeabilității pentru Na^+. Anestezicele locale ar intra în competiție cu Ca^{2+} pentru anumiți receptori.

Anestezicele locale ionizate acționează în interiorul fibrei nervoase, iar compușii neionizați (de ex., benzocaina) se dizolvă în membrane, blocând canalele de Na^+. Afară de aceasta, anestezicele locale scad permeabilitatea și pentru ionii de potasiu și calciu, care participă în reglarea permeabilității membranelor pentru ionii de sodiu.

S-a propus următoarea secvență a evenimentelor moleculare ce concurează la instalarea anesteziei locale:

- deplasarea Ca^{2+} de pe locurile receptoare de la nivelul nervului;
- legarea moleculei de anestezic local pe aceste „situsuri receptoare";
- blocarea canalului Na^{+}-ului;
- scăderea conductanței pentru Na^{+};
- împiedicarea depolarizării, deci, a generării și propagării potențialului de acțiune;
- blocarea conducerii.

Există și anestezice locale fără gruparea amino-hidrofilă, respectiv fără forma cationică, de exemplu benzocaina, cu acțiune anestezică locală independentă de pH. Acțiunea acesteia este consecința pătrunderii în membrana fibrelor nervoase, cu blocarea consecutivă a canalelor de sodiu.

Pe lângă acțiunea asupra canalelor de sodiu, la concentrații mai mari anestezicele locale pot bloca și unele canale de potasiu.

Efecte farmacodinamice ale anestezicelor locale

Din punct de vedere clinic, cele expuse mai sus corespund următoarelor simptome: inițial, apare o senzație de căldură, datorată paraliziei fibrelor vegetative simpatice vasoconstrictoare, apoi dispar sensibilitatea termică și dureroasă, propriocepția, senzația tactilă și cea de presiune și la sfârșit, apare deprimarea funcției motorii.

Efectul anestezic local este potențat de ionii de magneziu, narcotice, hipnotice, analgezice și antagonizat de ionii de calciu și de acetilcolină.

Suplimentar, după absorbția anestezicului local de la locul administrării sau după administrarea accidentală a acestuia în circulația generală, pot apărea efecte sistemice caracteristice fiecărei substanțe utilizate: efecte inițial stimulatorii asupra SNC – excitație psihomotorie cu neliniște, hiperreflexitivitate, tremor, uneori confuzie cu delir până la convulsii clonico-tonice, apoi efecte deprimante (la doze toxice) cardio-circulatorii cu somnolență, incoordonare motorie, pierderea cunoștinței, stop respirator cu exitus, efecte ganglioplegice, muscarinolitice sau anticolinesterazice.

La nivelul cordului, anestezicele locale absorbite sistemic, determină efecte deprimante, caracterizate prin scăderea excitabilității miocardiace și a frecvenței cardiace, uneori fibrilații ventriculare și stop cardiac în diastolă. Lidocaina și procainamida se utilizează ca remedii antiaritmice. Anestezicele locale provoacă vasodilatație cu excepția mepivacainei și cocainei, care determină vasoconstricție.

Astfel, preparatele clasei nominalizate exercită acțiune anestezică și resorbtivă. Acțiunea locală constă în inhibarea sensibilității algice și influențarea asupra tonusului vascular. Dintre efectele resorbtive ale acestor preparate se vor enumera următoarele: analgezic, antiaritmic, hipotensiv, colinolitic, adrenolitic, spasmolitic și antiinflamator.

Intensitatea și durata anesteziei locale depind de: anestezicul utilizat, concentrația și volumul soluției, calea de administrare, respectiv tipul de anestezic.

După locul de administrare, ***tipurile de anestezie loco-regională*** sunt următoarele:

- anestezie topică pe mucoase (de suprafață)
- anestezie prin infiltrație:

  - infiltraţii plan cu plan,
  - infiltraţii tronculare,
  - infiltraţii ale plexurilor nervoase (anestezie de conducere sau regională)
- administrare intravenoasă (şi uneori anestezia intraarterială regională)
- anestezie intrarahidiană
- anestezie epidurală.

Afară de aceasta, unele anestezice locale se utilizează ca antiaritmice (ex. lidocaina).

Anestezia topică pe mucoase (de suprafaţă sau de contact) presupune aplicarea anestezicului local, sub formă de soluţie, unguent, gel, pulbere, aerosol, prin badijonaj, pe tegumentele sau mucoasele lezate (mucoasa bucală, faringiană, esofagiană, mucoasa nazală, conjunctivală şi corneană, traheo-bronşică, mucoasa aparatului genito-urinar), pulpă şi ţesuturile dentare dure. Pe pielea intactă, substanţele anestezice sunt ineficace, neputând difuza până la terminaţiunile nervoase. În cazul unor leziuni cutanate, dermatoze acute sau cronice, anestezicele locale devin eficace. Aceste preparate determină anestezierea receptorilor senzitivi de suprafaţă, neinteresând stratul submucos (tetracaina, benzocaina, trimecaina, lidocaina, articaina). De obicei, concentraţiile utilizate sunt cuprinse între 1-5%. La prelucrarea ţesuturilor dentare dure se utilizează concentraţii mai mari de anestezice, deoarece ele practic nu se absorb prin ţesuturile dentare.

La prelucrarea mucoasei bucale, la soluţiile de anestezice locale se adaugă remediile vasoconstrictoare, deoarece toate anestezicele locale cu excepţia cocainei şi mepivacainei dilată vasele.

Anestezia prin infiltraţie se realizează prin injectarea substanţei în profunzimea ţesuturilor, strat cu strat şi interesează tegumentele şi ţesuturile subiacente din profunzime. Anestezia locală prin infiltraţie profundă se practică atunci, când incizia va interesa mai multe planuri (fascii, muşchi), se va efectua plan cu plan (intradermic, subcutanat, intrafascial, intramuscular). Pentru acest tip de anestezie se folosesc numai anestezicele puţin toxice (procaina, cloroprocaina, lidocaina, mepivacaina, ultracaina, trimecaina, etidocaina, prilocaina) în concentraţii mici (0,25-0,5%), dar în volume mari. În practica stomatologică se utilizează soluţii mai concentrate, deoarece pentru infiltrare în regiunea maxilofacială se întrebuinţează volume mai mici de anestezic.

Anestezia de conducere (regională, tronculară) este introducerea anestezicului în vecinătatea unui nerv dentar. Soluţia anestezică acţionează pe traiectul trunchiului nervos sau la nivelul orificiilor osoase de intrare sau ieşire a trunchiurilor nervoase, întrerupând conductibilitatea şi propagarea sensibilităţii dureroase.

Infiltraţiile plexurilor nervoase (anestezia de conducere (regională) constau în injectarea anestezicului local în imediata vecinătate a unei formaţiuni nervoase – nerv periferic (anestezie tronculară) sau plex nervos (anestezie plexală) (nervi intercostali, cranieni, plex brahial, cervical etc.). În acest caz, anestezicele realizează *bloc nervos* cu insensibilizarea regiunii situate distal de locul administrării. La doze mari poate apare şi paralizie motorie.

O variantă a anestezici de conducere este **anestezia intrarahidiană (rahian-**

estezia), care constă în introducerea anestezicului local în spaţiul subarahnoidian, unde vine în contact cu lichidul cefalorahidian. Injectarea se face de obicei între vertebrele $L_3 - L_4$, permiţând obţinerea anestezierii abdomenului inferior, perineului şi membrelor inferioare. Tot anestezie de conducere este **anestezia epidurală**, care se realizează după administrarea anestezicului local în spaţiul epidural, cel mai frecvent la nivelul regiunii lombare (mai rar toracale). Anestezicul local difuzează prin dura mater şi ajunge în spaţiul subarahnoidian; de asemenea, pătrunde în spaţiul paravertebral, producând suplimentar bloc nervos paravertebral. În concentraţii mici, anestezicul local blochează fibrele simpatice, în concentraţii medii - fibrele senzitive, iar în concentraţii mari - şi fibrele motorii, determinând paralizie motorie la 4 – 5 segmente spinale sub zona anesteziei senzitive. Pentru anestezia de conducere se utilizează aceleaşi preparate ca şi pentru anestezia prin infiltrare (procaină, trimecaină, lidocaină, mepivacaină, ultracaină, bupivacaină), însă volumul anestezicului injectat este mai mic, iar concentraţia mai mare (soluţii 1 – 4%). Volume şi mai mici de anestezic (1 – 2 ml) se folosesc la anestezia spinală. Se utilizează preparate, fie foarte active, sau procaină în concentraţie înaltă (5%).

Specifice pentru practica stomatologică sunt *anestezia intraligamentară* (prin ligamentul dentar) şi *anestezia intrapulpară*, pentru efectuarea cărora se folosesc volume mici (0,2 – 0,3 ml) a celor mai active preparate (lidocaină, mepivacaină şi ultracaină).

Uneori se mai utilizează ***anestezia osoasă***, la care anestezicul local se introduce în spongioasa osului şi ***anestezia intraarterială regională***, care se obţine prin introducerea intraarterială a anestezicului local, realizându-se anestezia zonei situată distal de locul de injectare.

Din punct de vedere farmacocinetic, anestezicele locale se absorb în general proporţional cu concentraţia soluţiilor folosite (riscul toxicităţii sistemice este mai mare pentru soluţiile concentrate) şi cu potenţa vasodilatatoare.

Potenţa vasodilatatoare a celor mai utilizate anestezice locale este: bupivacaina - 2,5; etidocaina - 2,5; lidocaina - 1; mepivacaina - 0,8; prilocaina - 0,5. Aceasta explică lipsa necesităţii asocierii prilocainei şi mepivacainei cu un vasoconstrictor şi necesitatea acesteia cu bupivacaina şi etidocaina.

Anestezicele locale se leagă în proporţie variabilă de proteinele plasmatice (amidele mai mult decât esterii). Legarea de proteinele plasmatice influenţează durata anestezici locale şi este pentru diferite anestezice locale următoarea: procaina - 6; prilocaina - 55; lidocaina - 65; mepivacaina - 75; etidocaina - 94; bupivacaina - 95.

Anestezicele locale se distribuie preferenţial în ţesuturile bogat vascularizate: creier, plămâni, miocard, ficat, rinichi, de unde sunt treptat redistribuite spre ţesutul adipos şi muscular. Străbat uşor bariera hematoencefalică şi placenta. *Compuşii esterici* (ex. procaina) sunt metabolizaţi rapid prin hidroliză, de către colinesterazele tisulare şi plasmatice, precum şi esterazele hepatice, ceea ce determină o durată relativ scurtă a anesteziei şi toxicitate redusă.

De reţinut, că la 1: 3000 persoane nu poate avea loc hidroliza anestezicelor locale esterice, datorită prezenţei unei forme atipice de pseudocolinesterază. Feno-

menul este creditar şi determină creşterea toxicităţii sistemice a acestui tip de anestezice locale. Pacienţilor cu asemenea antecendente nu li se vor administra anestezice locale esterice.

Compuşii amidici (ex. lidocaina) sunt metabolizaţi mai lent de enzimele microzomiale hepatice, prin N-dezalchilare urmată de hidroliză şi eventual conjugare. Aceasta contribuie la durata mai lungă a efectului şi explică toxicitatea mai mare, precum şi riscul toxic sporit în bolile hepatice. Halotanul şi propandiolul întârzie metabolizarea şi prelungesc timpul de înjumătăţire al compuşilor cu structura amidică. Cimetidina, un blocant H_2-histaminic poate altera fluxul sanguin hepatic, prelungind acţiunea amidelor.

Prilocaina, pe lângă biotransformarea hepatică, este metabolizată într-o oarecare proporţie şi în plămâni. În plus, ea poate fi metabolizată în ortolidină, care poate produce methemoglobinemie.

Timpul de înjumătăţire al diferitor anestezice locale este: bupivacaina 76 min.; etidocaina 56 min.; lidocaina 90 min.; mepivacaina 90 min.

Atât anestezicele esterice, cât şi cele amidice, se elimină renal; cele esterice se elimină integral ca metaboliţi, cele amidice – 90% ca metaboliţi şi 10% neschimbate. Insuficienţa renală avansată favorizează acumularea şi toxicitatea anestezicelor locale.

CLASIFICAREA ŞI CARACTERISTICILE FARMACOLOGICE ALE ANESTEZICELOR LOCALE

Anestezicele locale folosite în prezent sunt produşi de sinteză.

I. În funcţie de provenienţă:

1. naturale – cocaina (actualmente nu se utilizează);

2. sintetice – tetracaina (Dicaina[R]), procaina (Novocaina[R]), cloroprocaina (Nescaina[R]), lidocaina (Xicaina[R]), cincocaina (Sovcaina[R]), prilocaina (Xilonest[R]), mepivacaina (Carbocaina[R]), bupivacaina (Marcaina[R]), etidocaina (Duranest[R]), benzocaina (Anestezina[R]), articaina (Ultracaina[R]).

II. Din punct de vedere al structurii chimice: (vezi tab. 13).

Tabelul 13

Clasificarea anestezicelor locale în funcţie de structura chimică

Derivaţii esterici	ai acidului benzoic	Cocaină Etilaminobenzoat (Benzocaină) Butacaină (Butyn) Hexilcaină (Ciclină) Piperocaină (Meticaină)
	ai acidului metaaminobenzoic	Ciclometicaină (Surfacaină)
	ai acidului paraaminobenzoic	Procaină (Novocaină) Cloroprocaină (Nescaină) Proparacaină (Oftaină) Propoxicaină Tetracaină (Pontocaină)

Continuare tabelul 13

Amide	derivaţi de xilidină	Lidocaină (Xilină) Mepivacaină (Carbocaină) Etidocaină Bupivacaină (Mercaină)
	derivaţi de toluidină	Prilocaină
	alţi compuşi amidici	Dibucaină (Nupercaină)
Alte anestezice locale		Diclonină (utilizată numai topic) Articaină (Ultracaină)

După I.C. Constantinescu. Farmacologie pentru studenţii facultăţii Stomatologie. Editura INFOMedica, 2000, p. 131.

III. În funcţie de potenţă:

1. foarte active (cu potenţă mare, activi la concentraţii mici) – tetracaina, bupivacaina, etidocaina, cincocaina, articaina;
2. active (cu potenţă medie) – lidocaina, trimecaina, mepivacaina, benzocaina, cocaina, prilocaina;
3. slab active (cu potenţă mică) – procaina, cloroprocaina.

IV. În funcţie de durata efectului se clasifică în:

a. cu acţiune prelungită (3 ore sau peste) – bupivacaina, etidocaina, cincocaina, benzocaina, tetracaina;
b. cu durata de acţiune medie (1-2 ore) – lidocaina, trimecaina, prilocaina, mepivacaina, articaina;
c. cu durata de acţiune scurtă (20 – 60 min) – procaina, cloroprocaina.

Aceste anestezice locale se folosesc în special în anestezia de infiltraţie şi de conducere. Există şi preparate folosite ca anestezice de contact: ambucaina şi proximetacaina, folosite în oftalmologie; chinisocaina şi pramocaina utilizate în deosebi la nivelul pielii lezate şi al mucoasei anorectale şi genitale.

V. După toxicitate:

a) foarte toxice – cincocaina, tetracaina, bupivacaina;
b) toxicitate medie – lidocaina, trimecaina, etidocaina, mepivacaina, benzocaina, cocaina, prilocaina;
c) puţin toxice – procaina, cloroprocaina, articaina.

VI. După latenţa acţiunii:

a) cu dezvoltarea rapidă a efectului (până la 5 min) – cocaina, cloroprocaina, tetracaina, lidocaina, etidocaina, cincocaina;
b) cu dezvoltarea mai lentă a efectului – procaina, benzocaina, mepivacaina, bupivacaina, prilocaina;

VII. După tipul anesteziei:

a) de suprafaţă (terminală, de contact) – tetracaina, benzocaina, trimecaina, lidocaina, articaina;
b) prin infiltraţie – procaina, cloroprocaina, trimecaina, lidocaina, mepivacaina, articaina, prilocaina, mepivacaina, bupivacaina, etidocaina;
c) de conducere (regională) – procaina, cloroprocaina, trimecaina, lidocaina, mepivacaina, articaina, prilocaina, mepivacaina, bupivacaina, etidocaina;
d) rahianestezie – lidocaina, mepivacaina, bupivacaina, cincocaina, articaina;
e) toate tipurile – lidocaina.

Tabelul 14

Caracterizarea comparativă a anestezicelor locale

Denumirea preparatului	*Liposolubilitatea*	*pK*	*Activitatea (potența)*	*Debutul acțiunii*	*Durata acțiunii*	*Toxicitatea*
Derivații ESTERICI Procaina Cloroprocaina Tetracaina Benzocaina	mică mică mare medie	8,9 8,7 8,7 8,5	mică mică (însă e dublă față de procaină) mare medie	lent (15-20 min) rapid rapid (30 sec) lent	30-45 min (în dependență de anestezie) scurtă (20-60 min) scurtă (15-30 min) lungă	mică mică mare medie
Derivații AMIDICI Lidocaina Mepivacaina Bupivacaina Etidocaina Prilocaina Cincocaina	medie medie mare mare medie mare	7,9 7,6 8,1 7,7 7,9 7,9	medie medie mare mare medie medie	rapid (5-15 min) lent lent (15 min) rapid lent rapid	medie (1-2 ore) medie (1,5-3 ore) lungă (4-8 ore) lungă (4-8 ore) medie (3-4 ore) lungă (4-8 ore)	medie medie mare medie medie mare

Tabelul 15

Utilizarea anestezicelor locale în diferite tipuri de anestezie

Preparatele	*Anestezia de suprafață*		*Anestezia epidurală*		*Anestezia infiltrativă*		*Anestezia de conducere*		*Rahianestezia*	
	Concentrația	*Durata*	*Concentrația*	*Durata*	*Concentrația*	*Durata*	*Concentrația*	*Durata*	*Concentrația*	*Durata*
Lidocaina	2-4% soluții, unguente	30-45 min.	1-2%	1 oră	0,5-1%	50-60 min. (70-80 min. cu norepinefrină)	1-2%	1-2 ore (2 ore cu norepinefrină)	4-5%	1 oră
Mepivacaina	-	-	1,5-2%	1,5-3 ore	1%	1,5-3 ore	1-1,5%	1,5-3 ore	3%	1,5-3 ore
Bupivacaina	-	-	0,5-0,75%	4-8 ore	0,25-0,5%	4-8 ore	0,25-0,5%	4-8 ore	0,5%	4-8 ore
Etidocaina	-	-	1-1,5%	4-8 ore	0,5%	4-8 ore	0,5-1%	4-8 ore	nu se recomandă	-
Prilocaina	-	-	2-3%	1-2 ore	0,5-1%	1-2 ore	1%	1-2 ore	-	-
Cincocaina	Unguent 0,5-1%	3-4 ore		-	-	-	-	-	0,25-0,5%	3-4 ore
Procaina	-	-	2%	30-60 min.	1%	45-60 min.	0,5-2%	20-45 min.	2%	30-60 min.
Cloroprocaina	-	-	2%	-	1%	-	-	-	-	-
Tetracaina	0,5% ochi, 2% nas, faringe	30-60 min.	0,4-0,5%	limitat	0,1-0,2%	limitat	-	-	1%	limitat

Anestezicele locale cu structură esterică

Primul anestezic utilizat în practica medicală a fost cocaina. Actualmente nu se mai utilizează pe larg, întrucât este foarte toxică şi se dezvoltă dependenţa medicamentoasă (cocainism).

Cocaina este un alcaloid din frunze de *Erythroxylon coca*. După cum s-a menţionat, actualmente cocaina nu se utilizează drept anestezic local. Ea prezintă interes toxicologic şi narcologic.

Cocaina determină efecte sistemice de tip simpatomimetic, exprimate sub formă de vasoconstricţie, tahicardie, creşterea tensiunii arteriale, midriază, scăderea peristaltismului intestinal.

Absorbită în circulaţia generală, *cocaina* determină la nivelul SNC efecte excitante cu stimularea respiraţiei, a centrului vasomotor şi a centrului vomei, euforie cu logoree, dispariţia senzaţiei de oboseală. La doze toxice apar halucinaţii şi convulsii clonico-tonice.

Mecanismul implicat în apariţia efectelor sistemice este reprezentat de stimularea verigii simpatice, deoarece *cocaina* favorizează eliberarea *catecolaminelor* din terminaţiunile noradrenergice, împiedică recaptarea acesteia şi posedă suplimentar acţiune simpatomimetică directă la nivelul receptorilor.

Intoxicaţia acută apare în cazul administrării abuzive a cocainei, în doze relativ mici (30-50 mg), pe mucoasa inflamată a căilor respiratorii. Se manifestă prin nelinişte, confuzie mentală, uneori delir, convulsii, tahipnee, hipertermie; ulterior se instalează acţiunea deprimantă centrală, exprimată prin colaps, respiraţie neregulată şi rară, apoi stop respirator.

Combaterea intoxicaţiei acute constă în administrarea intravenoasă de *diazepam* sau *fenobarbital*, în situaţia în care predomină fenomenele respiratorii şi în controlarea ventilaţiei şi susţinerea tensiunii arteriale, în faza de deprimare centrală.

Intoxicaţia cronică (cocainomania) se caracterizează prin dependenţa psihică puternică, toleranţa şi dependenţa fizică fiind nesemnificative. În cursul evoluţiei acestei intoxicaţii apar: euforie, logoree, dispariţia senzaţiilor de sete, foame şi oboseală, midriază, tahicardie, creşterea tensiunii arteriale, caşexie, degradare fizică şi psihică. Datorită vasoconstricţiei de durată, se produce perforarea septului nazal şi apar leziuni trofice ale mucoasei nazale.

Tratamentul acestui tip de intoxicaţie constă în suprimarea administrării medicamentului, sub supraveghere medicală, în centre de specialitate. Sindromul de abstinenţă apărut la întreruperea administrării este moderat şi se manifestă prin oboseală, depresie mintală, hiperfagie.

Actualmente cocaina nu se mai utilizează nicăieri în lume datorită efectului său adictiv puternic!

Procaina clorhidrat (Novocaina[R], Aminocaina[R], Sintocaina[R], Pancaina[R]) este, din punct de vedere chimic, un ester al acidului paraaminobenzoic cu dietilaminoetanolul. Are un pKa de 8,9 şi este puţin solubilă la pH-ul fiziologic. Efectul anestezic local se instalează lent, în 15-20 de minute şi are durată scurtă: se menţine 45-60 minute pentru infiltraţii; 20-45 minute pentru anestezia tronculară şi 35-60 min pentru rahianestezie. Asocierea adrenalinei prelungeşte efectul local.

Are potență relativ mică, de 3-4 ori mai mică decât cocaina, dar și toxicitatea este de 4 ori mai redusă.

Procaina se indică în anestezia prin infiltrație, injectabil, sub formă de soluție 0,5-1% (20-100 ml), pentru blocaje de nervi (anestezie tronculară), injectabil 2-5 ml soluție 1%, în rahianestezie, administrând intrarahidian 1-2 ml soluție 4-8%, în ulcer sau gastralgii, sub formă de soluție 0,5-1%, 15-20 ml, administrată oral.

În stomatologie, procaina se folosește sub formă de soluție 0,5% pentru anestezia prin infiltrație la nivelul părților moi ale feței și regiunii cervicale, sub formă de soluție 1% pentru anestezia plexală, sub formă de soluție 2% pentru anestezia tronculară periferică și soluție 4% pentru anestezia tronculară bazală. În stomatologie se folosește pentru anestezia prin infiltrație sau tronculară înaintea preparării țesuturilor dentare dure, amputării și extirpării pulpei, extracției dentare, inciziilor și altor intervenții stomatologice, de asemeni cu scopul jugulării durerii în maladiile articulației temporomandibulare, gingivite, glosite.

Pentru efectele generale, procaina se administrează în perfuzie intravenoasă lentă, 15-20 ml soluție 0,5-1% în 15-20 minute, cu monitorizarea tensiunii arteriale, frecvenței cardiace și a respirației.

Procaina determină vasodilatație locală, care reprezintă un efect nedorit, pentru că provoacă amplificarea ratei de absorbție de la locul administrării, cu reducerea duratei anesteziei. De aceea, pentru a crește durata efectului anestezic, se impune asocierea unei substanțe vasoconstrictoare. Efectul vasodilatator local poate fi speculat în tratamentul spasmelor vasculare periferice, situație în care procaina se administrează intraarterial sau periarterial.

Administrată intravenos, procaina realizează o serie de efecte sistemice, cum ar fi: efect antispastic la nivelul digestiv (prin acțiune directă pe musculatura netedă digestivă, cât și prin acțiune asupra ganglionilor vegetativi și sistemului nervos central), sedare, analgezie, efect antiemetic. Prezintă suplimentar efecte: antiaritmic, alfa-adrenoblocant, curarizant, efecte stimulatorii asupra metabolismului.

Procaina introdusă intramuscular câte 100 mg o dată la 2 zile sau administrată oral, câte 200 mg zilnic, în cure repetate, poate avea efecte favorabile la persoanele în vârstă, cu astenie, tulburări de somn, nervozitate, dificultăți de memorizare și de concentrare a atenției, apatie. Sunt în deosebi eficace în acest sens, preparatele biotrofice originale românești, precum sunt Gerovitalul și Aslavitalul. Concentrațiile sistemice mici realizate de aceste doze ameliorează troficitatea tisulară și pot întârzia procesul de îmbătrânire. Au fost descrise, de asemenea, efecte nootrope, de tipul celor ale piracetamului. Probabil, că acțiunile biotrofice ale procainei se datorează stabilizării membranelor și intervenției biochimice ale celor doi produși de metabolism – acidul p-aminobenzoic și dietilaminoetanol.

Introducerea intravenoasă, în perfuzie, a soluției 1% de procaină (4 mg, respectiv 4 mg/kg, în decurs de 20 de minute), în condiții de monitorizare, poate calma durerile postoperatorii sau ale arsurilor. Injectarea intravenoasă a 5 ml din soluția 1‰, lent și cu prudență (0,5 ml/min., bolnavul fiind culcat), poate realiza beneficii terapeutice în diferite alte stări dureroase ca cefalee, dureri canceroase. De asemenea, poate fi utilă pentru combaterea tulburărilor circulatorii ale endarteriitei oblite-

rante, bolii Reynaud, degerăturilor etc. Pentru aceste indicații, soluția de procaină poate fi injectată și periarterial sau intraarterial.

Procaina se absoarbe repede de la locul injectării. În organism este rapid hidrolizată, mai ales de colinesteraza plasmatică.

Procaina are și o serie de acțiuni asupra următoarelor sisteme de organe și procese fiziologice:

1. *sistemul nervos central*: inhibă sensibilitatea zonei motorii a cortexului cerebral și reflexele viscerale, stimulează activitatea centrului respirator;
2. *sistemul nervos vegetativ*: reduce eliberarea de acetilcolină exercitând astfel acțiunea colinoblocantă;
3. *tubului digestiv*: reduce tonusul musculaturii netede și peristaltismul intestinal, inhibă secreția glandelor digestive;
4. *aparatul cardiovascular*: acțiunea hipotensivă și antiaritmică;
5. *reduce diureza*;
6. *inhibă metabolismul glucidic și lipidic*.

Indicații. Se utilizează pentru anestezie locală, colicii renale (blocaj paranefral), colitei ulceroase, hemoroizilor, fisurilor anale.

Anestezicul este în general bine suportat.

Efectele adverse ale procainei sunt reprezentate de toxicitatea hepatică marcată, manifestările alergice, accidentele circulatorii cu hipotensiune arterială (prin vasodilatație arteriolară și venulară), colaps, stop cardiac, fenomenele excitatorii nervoase (chiar convulsii la doze mari sau administrare intravenoasă rapidă), paralizia respirației, antagonizarea efectului antimicrobian al sulfamidelor (deoarece acidul paraaminobenzoic din structură reprezintă factor de creștere pentru microorganisme). Reacțiile alergice sunt mai frecvente decât pentru lidocaină și sunt încrucișate cu alte anestezice cu structură esterică. Posibilitatea reacțiilor alergice impune investigarea hipersensibilității.

Contraindicații: alergia la procaină, la alte anestezice cu structură esterică și la acidul p-aminobenzoic, este necesară prudență la bolnavii cu alergii medicamentoase cunoscute.

Se impune prudență în administrarea *procainei* la bolnavii cu insuficiență cardiacă, tulburări de ritm, miastenie, epilepsie, șoc septic sau în cazul asocierii cu *blocante neuromusculare cu depolarizare prelungită*, cum este succinilcolina (apare competiție pentru metabolizarea de către colinesteraze).

Înrudite cu procaina, de utilizare mai recentă sunt *cloroprocaina*, cu acțiune mai rapidă, potență mai mare și toxicitate mai mică și *tetracaina*, cu acțiune mai prelungită, potență și toxicitate mai mare. Tetracaina este foarte activă și în aplicații pe mucoase.

Tetracaina (Dicaina[R]) – este un ester al acidului paraaminobenzoic, la fel ca și procaina. Are acțiune anestezică locală instalată lent (5-10 minute de la administrarea locală și de durată mare 3-4 ore).

Se administrează topic, sub formă de unguente sau soluții 0,5%, în afecțiuni oftalmologice sau sub formă de soluții 2% în afecțiuni ale mucoasei nazale sau faringiene.

În practica stomatologică se utilizează pentru anestezia superficială a mucoasei bucale (sol. 0,5%), pentru anestezie în tratarea cariei dentare și a pulpitei (sol. 2-3%).

Tetracaina este un preparat cu toxicitate înaltă, de aceea se folosește în asociere cu vasocontrictoare, deoarece dicaina dilată vasele și prin aceasta amplifică absorbția proprie și crește toxicitatea.

Intoxicația cu tetracaină decurge în două stadii. În primul stadiu se constată agitație motorie, neliniște, convulsii, greață și vomă. Stadiul de excitație trece în faza de inhibiție cu dezvoltarea hipotoniei, insuficienței cardiovasculare, inhibarea respirației. Moartea survine ca urmare a paraliziei centrului respirator. Ajutorul trebuie acordat în primul stadiu, irigând mucoasele cu soluție izotonică de clorură de sodiu. Parenteral se administrează analeptice (cafeină, niketamidă etc.) în scopul prevenirii inhibării centrilor vasomotor și respirator.

Benzocaina (Anestezina[R]) – este un ester al acidului paraaminobenzoic cu etanolul, folosit în exclusivitate în anestezia de suprafață, aplicat pe tegumentele și mucoasele lezate.

Indicații: în gingivite, stomatite, arsuri tegumentare, ragade, fisuri anale, sub formă de comprimate pentru supt, soluții, unguente și respectiv, supozitoare, cu 0,5% benzocaină.

În medicina dentară se folosește ca preparat topic aplicat pe mucoasă, înaintea injecției cu un alt anestezic local.

Soluția uleioasă de 5-20% se folosește pentru anestezia aplicativă a mucoasei bucale, pentru tratarea stomatitelor, glositelor, eritemului exudativ; pasta sau pulberea de benzocaină se aplică pe țesutul dentar dur pentru atenuarea durerii.

Exemple:

Rp.: Benzocaină 1,0
Ulei de piersic 20,0
M.D.S. Pentru anestezia mucoasei.

Rp.: Benzocaină 2,0
Glicerol 20,0
M.D.S. Pentru anestezia mucoasei.

Rp.: Benzocaină 3,0
Tetracaină 0,5
Mentol 0,05
Eter pentru narcoză 6 ml
Alcool etilic 95% - 3,3 ml
Cloroform 1 ml
M.D.S. Pentru anestezia superficială a mucoasei.

Rp.: Mentol 1,25
Benzocaină 0,5
Procaină 0,5

Mezocaină 0,5
Alcool etilic 70% - 50 ml
M.D.S. Local pentru anestezia aplicativă a ţesuturilor dentare dure.

Piromecaina (Bumecaina®) după durata şi potenţa acţiunii nu cedează tetracainei, însă este mai puţin toxică. Anestezia se instalează la a 2-a minută. Profunzimea pătrunderii anestezicului constituie 3-4 mm.

Indicaţii: anestezie superficială în stomatite, gingivite, glosite, pulpite reziduale, pentru reducerea refluxului de vomă mărit înaintea efectuării radiogramelor intrabucale, pentru anestezia locului injecţiei.

Reacţii adverse: uneori pot apărea reacţii inflamatorii acute în stroma conjunctivală subepitelială şi stratul muscular.

Anestezicele locale cu structură amidică

Articaina (Ultracaină®, Ultracaină D-5®, Ultracaină D-S Forte®, Septanest®) – este singurul anestezic local care are un inel tiofen, ce asigură lipofilia. Se hidrolizează prin esteraze în plasmă şi ficat. Ultracaina este de 6 ori mai puternică ca procaina şi de 3 ori ca lidocaina şi mepivacaina, graţie difuziunii exclusive în ţesuturile conjuctiv şi osos.

Indicaţii: pentru anestezia prin infiltraţie, conducere, epidurală, spinală. În stomatologie se foloseşte la prepararea ţesuturilor dentare dure, sub plombă, implante, semicoroană, coroană; la incizia mucoasei bucale, amputarea şi extirparea pulpei, dinţilor, rezecţia apexului radicular, cistotomie, mai întâi de toate la bolnavii cu boli somatice grave. În medicina dentară se utilizează în concentraţie 4% cu adrenalină 1/100000 sau 2/100000. Avantajele majore sunt datorate difuziunii largi. De obicei pentru anestezia intervenţiilor, efectuate pe mandibulă, se utilizează anestezia tronculară, deoarece grosimea osului maxilar la majoritatea pacienţilor face dificilă obţinerea efectului adecvat la efectuarea anesteziei prin infiltraţie. Remedii pe bază de articaină permit de a efectua intervenţii fără durere pe ţesuturile dentare ale mandibulei în porţiunea anterioară, inclusiv premolarii, prin anestezie infiltrativă. Aceasta dă posibilitatea de a limita indicaţiile pentru utilizarea anesteziei tronculare pe mandibulă, ce reduce probabilitatea evoluţiei complicaţiilor potenţiale, legate de efectuarea acestei metode de anestezie.

Articaina soluţie 4% cu epinefrină 1:200000 este remediu de elecţie în necesitatea utilizării anesteticului local în perioada sarcinii şi lactaţiei (articaina rău pătrunde prin bariera placentară şi nu se elimină cu laptele), iar toxicitatea sistemică inferioară şi perioada de înjumătăţire scurtă permite de al folosi cu o siguranţă mai mare în maladiile sistemelor cardiovascular şi endocrin. Anestezia palatinului moale se obţine după infiltraţie la nivelul maxilarului, iar anestezia pulpară sau a dinţilor după anestezia prin infiltraţie a mandibulei. Anestezia pulpei apare la 2 minute de la injectare. Durata anesteziei prin articaină 4% cu adrenalina 1/200000 este similară cu cea realizată cu lidocaină 2% cu adrenalină 1/200000. Doza maximă este de 7 mg/kg.

Cu excepția proprietăților de anestezie la resorbție poate manifesta acțiune ganglioblocantă, spasmolitică, de asemenea, anticolinergică slab pronunțată.

Indicații: în anestezie prin infiltrație, tronculară, epidurală și rahidiană (spinală). În stomatologie se folosește la prepararea țesuturilor dentare dure sub plombă, implant, semicoroană, coroană; la incizia mucoasei bucale, la amputarea și extirparea pulpei, extracția dentară, rezecția apexului dentar, cistotomie, în primul rând, la pacienții cu maladii somatice grave.

Reacții adverse: preparatul se suportă bine, însă la supradozare sunt posibile greață, vomă, tremor muscular. Resorbția masivă provoacă inhibarea funcției cardiace, hipotensiune arterială și deprimarea respirației până la stop. Nu sunt excluse reacțiile alergice, șocul anafilactic. Trebuie, de asemenea, de avut în vedere și efectele adverse ale epinefrinei, care este parte componentă a soluțiilor Ultracain D-S[R] și Ultracain D-S forte[R].

Contraindicații: hipersensibilitate la articaină și epinefrină. Reieșind din prezența epinefrinei, sunt următoarele contraindicații: insuficiență cardiacă decompensată, glaucomul cu unghi închis, tahiaritmii, sindromul Adams-Stoks, astmul bronșic. Este contraindicată administrarea intravenoasă, se va evita injectarea în regiunea inflamației.

Formele farmaceutice:

Ultracain A[R] – soluție 1% și 2% pentru injecții în fiole câte 20 ml (în 1 ml se conține 10 și 20 mg articaină și 0,006 mg epinefrină).

Ultracain D-S[R] – soluție pentru injecții în fiole câte 2 ml, carpule câte 1,7 ml, în ambalaj câte 100 și 1000 bucăți (în 1 ml se conține 40 mg clorhidrat de articaină și 6 mcg clorhidrat de epinefrină, adică 1:200000).

Ultracain D-S forte[R] – soluție injectabilă în fiole câte 2 ml, capsule câte 1,7 ml în ambalaj câte 100 și 1000 bucăți (în 1 ml se conține 40 mg clorhidrat de articaină și 12 mcg clorhidrat de epinefrină, adică 1:100000).

Soluție injectabilă *Ultracain hiperbar*[R], care conține în 1 ml 50 mg articaină și 100 mg monohidrat de glucoză (pentru anestezie rahidiană).

Septanestul[R] diferă de articaină prin prezența în componența sa a EDTA, ce sporește riscul evoluției reacțiilor alergice.

Obistezina[R] (ultracaină plus epinefrină) diferă de ultracaină cu conținutul mai mic de sulfiți (cu 10%). Se recomandă pentru utilizare la pacienții vârstnici și în practica stomatologică pediatrică.

Lidocaina (Xilocaină[R], Xicaină[R], Clorhidrat De Lidocaină, Lidocaton[R]) este un anestezic local cu structură amidică, derivat al xilidinei, activ în toate tipurile de anestezie locală, inclusiv anestezia de contact (sub formă de soluție 2-4% sau unguent cu lidocaină 5%). Efectul anestezic este de 4 ori mai mare decât la procaină, toxicitatea fiind de 2 ori mai mare. Se absoarbe rapid, se metabolizează lent, acționează mai lung decât procaina, de obicei – 1-1,5 ore. Efectul anestezic local se instalează la 2-5 minute de la administrarea prin infiltrație a soluției de lidocaină 1% sau intrarahidiană (soluție 4%) și după 10-15 minute, în cazul anesteziei plexale (soluție 2%).

Metabolizarea lidocainei se realizează aproape în totalitate la primul pasaj hepatic, sub acțiunea amidazelor. Numai 2% din doza totală administrată se elimină renal, sub formă nemodificată.

Lidocaina nu provoacă efect vasodilatator local, însă pentru a crește durata anesteziei locale, se recomandă asocierea cu o substanță vasoconstrictoare, de tipul noradrenalinei sau adrenalinei, în concentrație de 1/100000 – 1/200000.

Administrată intravenos sau după absorbția de la locul administrării, lidocaina produce efecte sistemice: sedative, analgetice, anticonvulsivante, antiaritmice.

Indicații: se folosește pentru toate tipurile de anestezie locală. Pentru anestezia aplicativă, prin infiltrație sau tronculară se utilizează înaintea extirpației dentare, inciziilor și altor intervenții stomatologice, înaintea preparării țesuturilor dure și devitalizării pulpei dentare, înaintea tratamentului stomatitelor și parodontopatiilor, luării amprentelor și obținerii radiogramelor intrabucale în reflexul emetic sporit. Se utilizează în intoleranța procainei. Alte indicații ale lidocainei sunt reprezentate de starea de rău epileptic și aritmiile ventriculare (mai ales cele pe fond de infarct miocardic sau cele din intoxicația digitalică); anestezie superficială pentru bronhoscopie și în practica ORL.

Reacțiile adverse: inofensivitatea și eficacitatea anesteziei locale cu utilizarea lidocainei depind de dozarea corectă și tehnica administrării, de măsurile de precauție luate și pregătirea acordării asistenței necesare. Lidocaina poate produce efecte toxice acute la administrarea intravenoasă accidentală, absorbția rapidă sau supradozare.

Reacția din partea SNC se poate manifesta prin excitație sau depresie, amețeli, acufene, somnolență, euforie, parestezii, dezorientare, fasciculații musculare, hipotensiune arterială.

Mai rar se observă reacții alergice și excepțional hipertermie malignă.

În caz de supradozare (doza maximă este de 4 mg/kg corp/zi) sau administrare intravenoasă rapidă, lidocaina poate determina convulsii, tahicardie, tahipnee, hipertensiune arterială, urmate de comă, bradicardie, hipotensiune, deprimare respiratorie.

Pacienților se va lămuri cum se va evita traumele întâmplătoare ale buzelor, limbii, mucoasei obrazului, țesuturilor palatinului moale după instalarea anesteziei. Ingerarea alimentelor este necesar de a o amâna la restabilirea sensibilității.

Contraindicații: miastenie gravă, alergie la medicament, insuficiență cardiovasculară severă, bloc atrioventricular gradul II-III, șoc, antecedente convulsive, sindromul WPW, insuficiență hepatică severă. Cu prudență de folosit la pacienții cu hipertensiune arterială netratată.

Mepivacaina (Mepicaton®, Scandicaină®, Scandonest®, Carbocaina®) este un anestezic local cu structură amidică, asemănător chimic și farmacologic lidocainei, cu efect de durată medie (până la 3 ore) și toxicitate sistemică și neurotoxicitate relativ redusă față de lidocaină.

Este utilizată frecvent în diversele proceduri de anestezie regională, cum ar fi anestezia regională intravenoasă, anestezia prin infiltrație, anestezia plexală și blocajul nervilor periferici, în concentrații care variază între 0,5-2%, având debut al acțiunii și durata efectului comparabile cu ale lidocainei și prilocainei.

Față de lidocaină are efect cu durată ceva mai mare, datorită acțiunii sale vasodilatatoare mai puțin pronunțate. Este mai bine suportată. Se poate folosi fără adrenalină. În stomatologie, se folosește fie soluție 2% asociată cu 1/20000 vasocon-

strictor sau soluție 3%, fără vasoconstrictor. Doza administrată o dată nu trebuie să depășească 300 mg.

Indicații: anestezie locală în diversele intervenții terapeutice și chirurgicale în cavitatea bucală, inclusiv badijonarea mucoaselor în intubarea traheală, bronhoesofagoscopie, tonziloectomie etc.

Reacții adverse: (posibile, mai ales, la depășirea dozei sau la administrarea intravasculară) – euforie, depresie, dizartrie, tulburări ale deglutiției, vederii; convulsii, inhibarea respirației, comă; bradicardie, hipotensiune arterială; reacții alergice.

Contraindicații: hipersensibilitate la anestezicele amidice și parabene. Cu prudență se folosește la gravide și la vârstnici.

Scandonest[R] – soluție 2% în carpule câte 1,8 ml (conține 36 mg clorhidrat de mepivacaină și 0,018 mg adrenalină); soluție 2% în carpule câte 1,8 ml (conține 36 mg clorhidrat de mepivacaină și 0,018 mg tartrat de noradrenalină); soluție 3% în carpule câte 1,8 ml (conține 54 mg clorhidrat de mepivacaină fără componenta vasoconstrictoare).

Bupivacaina (Anecaină[R], Marcaină[R], Duracaină[R], Norcaină[R]) este un anestezic local asemănător structural cu mepivacaina, fiind analogul butilic al acesteia. Are potență mare și efect prelungit (până la 5,5 ore în anestezie tronculară și 12 ore la cea prin infiltrație) datorită liposolubilității marcate și capacității mari de legare de proteinele plasmatice. Efectul anestezic local se instalează mai lent în comparație cu lidocaina și mepivacaina (10 – 15 minute de la administrare).

De 6 – 16 ori este mai activă și de 7 – 8 ori mai toxică decât procaina. Produce vasodilatație puternică și, de aceea, se utilizează în combinație cu adrenalina. În stomatologie - sub formă de soluție 0,5%. Efectul anestezic evoluează rapid (pe parcursul a 5 – 10 minute).

Soluția 0,125% bupivacaină conferă analgezie moderată, fără relaxare musculară, fiind indicată în anestezia peridurală cu infuzie continuă și în realizarea analgeziei în cursul nașterii pe căi naturale. Pentru această din urmă indicație se poate folosi și soluție 0,25%.

Cea mai utilizată soluție în rahianestezie (3 – 4 ml), ca și în anestezia peridurală simplă (15 – 20 ml) este cea de 0,5%; ea este hipertonă sau izotonă cu lichidul cefalo-rahidian și asigură analgezie de lungă durată (peste 4 ore), cu relaxare musculară, ce permite intervenții chirurgicale asupra membrelor inferioare, micului bazin sau operații cezariene. Acțiunea analgezică se prelungește și după încetarea anesteziei, ce micșorează necesitatea în analgezie postoperatorie.

În anestezia prin infiltrație, anestezia plexală și în cea pentru blocajul nervilor periferici se folosesc soluție de bupivacaină 0,25 – 0,5%, în cantități de 10 – 15 ml.

Pentru realizarea analgeziei postoperator sau pentru combaterea durerilor de alte cauze, se poate apela la administrarea continuă de soluție 0,25%, cu eliberare la necesitate.

Utilizarea în obstetrică este justificată de toxicitatea redusă a bupivacainei asupra fătului. Totuși, FDA (Food and Drug Administration) recomandă a nu se folosi soluția 0,75% în ultimul trimestru al sarcinii, datorită deprimării cardiace semnificative, pe care o exercită asupra mamei, care este dificil de combinat.

Indicații: analgezie postoperatorie, efectuarea blocajelor curative, anestezie în timpul operației, când nu este necesară miorelaxarea, de asemenea, pentru anestezia prin infiltrație și tronculară.

Efecte adverse: de obicei, preparatul se suportă bine, însă supradozajul poate produce inhibarea SNC, pierderea conștiinței, stop respirator. Sunt posibile: hipotensiune arterială, tremor, colaps, aritmie, disociația electromecanică, inhibiția funcției cardiace până la stop. La suplimentarea soluției cu adrenalină este necesar de a lua în vedere efectele adverse ale acesteia (tahicardie, hipertensiune arterială, aritmii).

Forma de eliberare: soluții 0,25; 0,5; și 0,75% în fiole, flacoane câte 20, 50 și 100 ml.

Anecaină – soluție injectabilă în flacoane câte 20 ml în ambalaj câte 5 bucăți (1 ml conține 5 mg clorhidrat de bupivacaină).

Etidocaina (Duranest[R]) – este un derivat, omolog lipofil al lidocainei cu potență mare, datorită liposolubilității marcate și volumului mai mare de distribuție.

Acțiunea anestezică locală este rapidă și durabilă (4 – 8 ore). Poate produce blocarea marcată a nervilor motorii. Se folosește în concentrații de 1 – 1,5% pentru blocarea nervoasă periferică. Poate fi asociată cu adrenalina 1/200000. Doza maximă este 3 mg/kg (4,5 mg/kg când se asociată cu adrenalină).

În medicina dentară are aceleași indicații ca și bupivacaina în blocul regional. Pentru tehnicile de anestezie prin infiltrație în proceduri chirurgicale, se folosește în concentrații de 1,5% cu 1/200000 adrenalină. Anestezia pulpară se instalează în 2 – 3 minute, iar durata de acțiune este asemănătoare bupivacainei. În anestezia regională pe mandibulă posedă aceeași eficacitate ca și soluția 2% lidocaină, iar în anestezia prin infiltrație pe maxilarul superior nu produce anestezia suficientă a dinților. Anestezia țesuturilor moi în regiunea infiltrației este destul de durabilă – cu 2 – 3 ore mai mult, decât la utilizarea lidocainei cu adrenalină.

Indicații: anestezie prin infiltrație și regională (tronculară).

Reacții adverse: afară de efectele adverse, caracteristice pentru anestezicele locale amidice, este posibilă hemoragia postoperatorie (ex. după extirpație dentară).

Contraindicații: nu se recomandă utilizarea în cazurile traumei operatorii mari potențiale din cauza posibilității hemoragiei la pacienții cu maladii sanguine, după stările, însoțite de pierderi de sânge, în tulburările funcției sistemului cardiovascular, în intoleranța individuală a preparatului și în timpul sarcinii.

Forma de livrare: soluție 1,5% pentru injecții cu vasoconstrictor 1:200 000.

Prilocaina (Citanest[R], Xilonest[R]) – este un anestezic local cu structura amidică (derivat al toluidinei), cu efect instalat mai lent decât în cazul lidocainei, dar de durată ceva mai mare (aproximativ 2 ore). Preparatul este cu circa 30-50% mai puțin toxic ca lidocaina, dar și mai puțin activ. Soluția 3% de prilocaină cu octapresina asigură durata anesteziei locale pe pulpa dentară pe parcursul a 45 minute. Spre deosebire de noradrenalină și adrenalină, octapresina nu interacționează cu antidepresivele. La asocierea prilocainei cu octapresina nu se produce ischemie la locul injectării, de aceea efectul hemostatic nu este pronunțat. La utilizarea prilocainei

în doze peste 400 mg, metaboliţii lui contribuie la formarea methemoglobinei. Din această cauză nu se recomandă depăşirea dozei de 600 mg prilocaină.

Prilocaina nu trebuie administrată în anestezia obstetricală şi la pacienţii cu anemie.

Indicaţii: anestezie regională şi prin infiltraţie.

Reacţii adverse: poate apărea indispoziţie tranzitorie, cefalee, frisoane, senzaţie de anxietate. Sunt posibile reacţii alergice.

Trimecaina (Mesocaina®) depăşeşte potenţa şi durata acţiunii procainei de 2 ori, fiind mai toxică ca procaina de 1,5 ori. Produce rapid anestezie regională, prin infiltraţie, periduralǎ şi rahidiană. Nu manifestă acţiune iritantă, relativ este puţin toxică. Adaosul la soluţia de trimecaină a norepinefrinei produce vasoconstricţie locală, ce conduce la încetinirea absorbţiei trimecainei, asigurând potenţarea şi prelongarea acţiunii anestezice şi reducerea celei sistemice.

Se utilizează în anestezia prin infiltraţie şi tronculară soluţii de 1 şi 2%. Dozele maxime pentru o dată la utilizarea soluţiei de 1% este de 1,0 g, soluţiei de 2% - 200 mg (10 ml). Spre deosebire de procaină, trimecaina asigură anestezie calitativă în regiunea inflamaţiei. Anestezia se instalează peste 6 – 8 minute.

În ultimii ani preparatul se foloseşte mai rar din cauza complicaţiilor frecvente sub formă de inflamaţie şi contracturi postinjectabile.

Indicaţii: se utilizează în anestezia aplicativă, prin infiltraţie sau tronculară înaintea extirpaţiei dentare, incizii şi alte intervenţii stomatologice, înaintea preparării ţesuturilor dure şi devitalizării pulpei dentare, tratamentului stomatitelor şi parodontopatiilor, obţinerii radiogramelor intrabucale în reflexul emetic pronunţat. Se utilizează în intoleranţa procainei.

În ultimii ani preparatul se utilizează mai rar din cauza complicaţiilor frecvente sub formă de inflamaţie şi contracturi postinjectabile.

Reacţii adverse: poate provoca paliditatea feţei, cefalee, anxietate, greaţă, reacţii alergice sub formă de urticărie.

Contraindicaţii: bradicardie sinusală (mai puţin de 60 bătăi/min), bloc atrioventricular deplin, maladii ale rinichilor şi ficatului, de asemenea, în hipersensibilitate la preparat.

Exemple:

Rp: Trimecaină 2,5
Tetracaină (Dicaină) 0,5
Prednisolonă 0,25
Hidrocarbonat de sodiu 1,0
Hialuronidază 0,3
Glicerină 5,0
M.D.S.: Pastă pentru anestezie aplicativă a ţesuturilor dentare dure. A fricţiona pe suprafaţa plăgii dentinei.

Rp: Trimecaină 6,0
Tetracaină (Dicaină) 0,3

Bicarbonat de sodiu 1,0
Hialuronidază 0,2
Glicerină 3,0
M.D.S.: Pastă analgezică „Medinalginat”.

Alte indicații ale anestezicelor locale

1. Aritmii ventriculare (fibrilație, extrasistole) – lidocaina, trimecaina.
2. Ca analgezic (1% intravenos) în dureri postoperatorii și combustii – procaina.
3. Migrenă, cefalee, dureri canceroase – procaina (1% - 5 ml, i.v.).
4. Combaterea tulburărilor circulatorii în endarterita obliterantă, boala Raynoud, degerături (peri- și intraarterial) – procaina.
5. Dereglări de somn, nervozitate, apatie, astenie, dificultăți de memorizare și concentrare la bolnavii în vârstă – procaina (i.m. câte 100 mg o dată la 2 zile sau oral 200 mg zilnic în cure repetate), Gerovital, Aslavital.
6. Ameliorarea troficii tisulare și întârzierea îmbătrânirii – gerovital, aslavital care conțin procaină.
7. Eriteme solare, arsuri gr.I, fisuri, înțepături de insecte etc., cu scopul combaterii durerii și pruritului - benzocaină.
8. Afecțiuni ale mucoasei bucale – benzocaină.
9. Hemoroizi – benzocaină.
10. Epigastralgii, vome – benzocaină, procaină.
11. Tratamentul stomatitelor, glositelor, eritemului – benzocaină, lidocaină.
12. Carie dentară – tetracaină, benzocaină.
13. Pulpite – tetracaină, trimecaină.
14. Parodontite – lidocaină.

Reacțiile adverse:

1. Reacțiile alergice sunt relativ frecvente pentru compușii cu structură esterică. Pot apărea: prurit, erupții urticariene, sau eczematoase, dispnee, crize astmatice, chiar șoc anafilactic.
2. Hipertermie malignă, un accident deosebit de grav, uneori pot produce anestezicele amidice. Predispoziția este transmisă genetic.
3. Bradicardie, hipotensiune – în urma paraliziei simpatice, vasodilatării arteriale și venoase, mai ales în rahianestezie.
4. Cefalee – în rahianestezie.
5. Somnolență și amețeli – lidocaina.
6. Convulsii, hipertensiune și tahiaritmie, tahipnee la introducerea intravenoasă rapidă a lidocainei, apoi comă, bradicardie, scăderea presiunii arteriale și deprimarea respirației.
7. Methemoglobinemie – prilocaina.

3.2. Blocantele neuromusculare (curarizantele)

Reprezentantul tipic al acestei clase este *curare* – otravă folosită de secole de către indienii din America de Sud pentru otrăvirea săgeţilor pentru vânarea animalelor. Prezintă un amestec de extract din plante tropicale (*Strychnos şi Chondrodedron*). Compoziţia chimică a diferitor tipuri de curare este neunivocă, însă principiul activ este alcaloidul tubocurarina.

Reprezentantul principal al acestor alcaloizi dextro-tubocurarina a fost utilizată pentru prima oară ca relaxant muscular în 1942.

Clasa blocantelor neuromusculare include o serie de compuşi, care interacţionează cu receptorii nicotinici postsinaptici de la nivelul plăcii motorii, interferând mediaţia colinergică şi producând paralizia musculaturii striate.

După mecanismul de acţiune se împart în trei grupe de blocante:

1. *Blocante neuromusculare antidepolarizante:* clorură de tubocurarină, pipercuroniu, pancuroniu, vecuroniu, atracuriu, alcuroniu, mivacuriu, tercuroniu, mellictină. Reprezentanţii acestei grupe interacţionează cu receptorii nicotinici de la nivelul joncţiunii neuromusculare, pe care îi blochează, anihilând astfel acţiunea depolarizantă a acetilcolinei asupra membranei postsinaptice. Relaţia blocantelor antidepolarizante cu acetilcolina este de tip „antagonism competitiv". Antagonişti farmacologici ai acestor compuşi sunt preparatele anticolinesterazice.
2. *Blocantele neuromusculare depolarizante:* iodură de suxametoniu (Ditilina^R, Listenon^R). Sunt, de fapt, agonişti nicotinici, care, ca şi acetilcolina, interacţionează cu receptorii nicotinici de la nivelul plăcii motorii, inducând depolarizarea membranei postsinaptice. Survine o perioadă scurtă de stimulare repetitivă, prin care se generează fasciculaţii musculari tranzitorii.
3. *Blocante neuromusculare mixte:* dioxoniu.

Blocantele antidepolarizante produc succesiv hipotonie, atonie şi, în final, paralizia musculaturii striate. Ordinea în care diversele grupe musculare sunt interesate urmează succesiunea: muşchii globului ocular, musculatura capului şi gâtului, musculatura extremităţilor superioare şi inferioare, muşchii abdominali, toracali şi diafragmul. Recuperarea funcţională respectă ordinea inversă. Excitabilitatea şi contractilitatea musculară nu se deregleată.

Caracteristicile paraliziei musculare determinate de *blocantele neuromusculare antidepolarizante* sunt următoarele:

- efectul blocant nu este precedat de contracţii ale musculaturii striate;
- tetanosul produs prin stimularea cu frecvenţă crescută a nervului motor este antagonizat de *blocantele neuromusculare antidepolarizante*, chiar dacă stimularea continuă;
- efectul blocant este antagonizat de către *anticolinesterazice*.

Efecte adverse: unele dintre *curarizantele antidepolarizante (vecuronium, rocuronium, doxacurium, piperacuronium)* nu realizează efecte cardiovasculare. Celelalte determină anumite modificări cardiovasculare secundare stimulării sistemului nervos vegetativ sau ca urmare a eliberării de *histamină*.

Dextro-tubocurarina este un alcaloid, care până în prezent deţine întâietatea printre preparatele curarizante. În administrare intravenoasă efectul miorelaxant se manifestă peste 1-2 min, cel maxim – peste 5-7 min şi se menţine timp de 20-40 min. Tubocurarina se injectează doar după intubaţia bolnavului şi trecerea lui la respiraţie asistată. În caz de reducere a circulaţiei sanguine în muşchi şi dereglării funcţiei renale şi hepatice, acţiunea preparatului devine prolongată.

Tubocurarina, atracuriumul şi *mivacuriumul* blochează preponderent N-colinoreceptorii muşchilor striaţi, iar în doze mari şi colinoreceptorii ganglionilor vegetativi. Din aceste considerente, la o administrare rapidă se constată scăderea tensiunii arteriale. Favorizează eliberarea histaminei din ţesuturi, fapt ce induce bronhospasm, sialoree, hipersecreţia glandelor gastrice şi intensificarea hipotensiunii arteriale.

Pancuroniul determină tahicardie moderată prin acţiune vagolitică şi prin eliberare de noradrenalină din terminaţiile adrenergice, creşterea uşoară a debitului cardiac şi valori minime asupra valorilor tensionale şi a rezistenţei vasculare sistemice.

Mellictina – alcaloid, care, spre deosebire de reprezentanţii precedenţi, este absorbit în tubul digestiv. Nu provoacă relaxarea completă a întregii musculaturi striate, activitatea muşchilor respiratori fiind păstrată. Se utilizează în boala Parkinson şi maladiile, însoţite de hipertonusul muşchilor scheletici şi tulburarea funcţiei motorii.

Blocul neuromuscular indus de *curarizantele cu depolarizare prelungită* are următoarele caracteristici:

- este precedat de fasciculaţii sau contracturi musculare;
- efectul *blocantelor neuromusculare depolarizante* nu este antagonizat de anticolinesteraze.

În grupa blocantelor neuromusculare prin depolarizare prelungită sunt incluse: *decametoniul, succinilcolina, suxetoniul* şi *carboloniul*. Dintre acestea, *succinilcolina* este singurul reprezentant care prezintă interes practic.

Succinilcolina – se administrează uzual intravenos, în doze variind între 1-1,5 mg/ kg corp. Acţiunea se instalează după 30 de secunde de la administrarea intravenoasă şi durează 4-6 minute. Efectul miorelaxant este precedat de fasciculaţii musculare dureroase, apariţia lor putând fi contracarată prin administrarea intravenoasă prealabilă a unui narcotic sau administrarea de doze subapneizante de *curarizant antidepolarizant*.

Administrarea *succinilcolinei* poate induce apnee prelungită la pacienţii cu concentraţii scăzute ai pseudocolinesterazei plasmatice. Concentraţia scăzută a pseudocolinesterazei plasmatice, consecinţă a insuficienţei hepatice, malnutriţiei, anemiilor severe sau sarcinii reprezintă o contraindicaţie a *succinilcolinei*.

Fasciculaţiile musculare se pot asocia cu hiperpotasemie, rabdomioliză, mioglobinurie, creşterea tranzitorie a presiunii intraoculare şi intragastrice.

Bradicardia cu scăderea tensiunii arteriale, precum şi aritmiile cardiace, favorizate de hiperpotasemie, pot însoţi administrarea *succinilcolinei*.

La pacienţii cu predispoziţie genetică, *succinilcolina* poate declanşa un episod de hipertermie malignă.

Efectele cardiovasculare nedorite (bradicardie, ritm joncţional, extrasistole, stop cardiac) pot fi prevenite prin administrarea intravenoasă prealabilă de *atropină* sau *glicopirolat*.

Alte efecte adverse care trebuie luate în evidenţă, sunt reprezentate de creşterea presiunii intragastrice, intraoculare şi intracraniene. Riscul de creştere a tensiunii intracraniene şi intragastrice poate fi redus prin administrarea prealabilă de *blocante neuromusculare antidepolarizante* (de exemplu, *pancuroniu*, în doză de 1 mg, i.v.).

Succinilcolina determină hipersecreţie traheo-bronşică şi salivară, care pot fi reduse prin administrare prealabilă de *atropină*.

Contraindicaţiile absolute ale administrării *succinilcolinei* sunt următoarele: accident vascular cerebral cu deficit motor rezidual sau asociat cu hiperpotasemie, arsuri, leziuni traumatice ale coloanei vertebrale, traumatisme craniocerebrale închise, istoric familial sau personal de hipertermie malignă, alergie cunoscută la *succinilcolină*.

Contraindicaţiile relative sunt reprezentate de plăgi oculare deschise, hipertensiune intracraniană, deficit de colinesterază plasmatică.

Utilizări terapeutice generale ale blocantelor neuromusculare

Principala utilizare clinică a *blocantelor neuromusculare* vizează obţinerea relaxării musculaturii striate, în scopul facilitării diverselor manevre chirurgicale. Relaxarea musculară este, de asemenea, utilă pentru soluţionarea corectă a proceselor ortopedice, în cazul fracturilor cu deplasarea fragmentelor osoase.

În asociere cu o serie de deprimate ale SNC *(tiobarbiturice, benzodiazepine, propofol, narcotice inhalatorii)*, *succinilcolina* este indicată în situaţiile care necesită obţinerea relaxării musculare pentru o perioadă scurtă: intubaţie, endoscopie, manevre ortopedice, şi în cazul aplicării de electroşocuri (pentru evitarea rupturilor musculare).

Ocazional, *blocantele antidepolarizante* pot fi utilizate pentru combaterea convulsiilor din diverse intoxicaţii, în tetanos, pentru facilitarea ventilaţiei mecanice în terapie intensivă.

Implicaţiile blocantelor neuromusculare în stomatologie

Blocantele neuromusculare sunt mai puţin implicate în practica stomatologică. Utilizarea acestora este oportună doar în fracturile de mandibulă, când relaxarea musculară este necesară pentru a permite manipularea fragmentelor osoase şi în intervenţiile laborioase de reconstrucţie facială sau rezecţii extinse de mandibulă, limbă etc., pentru diverse neoplazii. O altă indicaţie pentru curare este reprezentată de trismus, când nu există un alt mijloc mai conservator pentru a deschide gura (în scop diagnostic sau terapeutic). În această situaţie se poate apela la *blocante neuromusculare cu durată scurtă de acţiune (succinilcolină)*. *Succinilcolina* este folosită pentru intubaţia traheală în inducţia anestezică, în cazul unor intervenţii chirurgicale mai laborioase în domeniul stomatologic.

Tabelul 16

Preparatele medicamentoase, care acționează asupra inervației aferente

Denumirea preparatului	*Forma de prezentare*	*Mod de administrare*
	Anestezicele locale	
Tetracaină Tetracainum	Pulbere în flacoane câte 0,1 g; pelicule oftalmice	Picături oftalmice 0,25%-2%; în otorinolaringologie soluție de 0,5-1%; viropalpebral.
Benzocaină Benzocainum	Pulbere, comprimate 0,3 g; unguent de 5%, supozitoare	Per oral câte 0,3 g; rectal – 0,05-0,1g; pe mucoasă – soluție uleioasă de 5-20%; pe piele – unguent de 5-10%, pudră.
Procaină Procainum	Pulbere; fiole, soluție 0,25 și 0,5% a câte 1, 2, 5, 10, 20 ml; fiole de 1 și 2% a câte 1, 2, 5, 10 ml; flacoane soluție 0,25 și 0,5% a câte 200, 400 ml; unguent de 5%; 10%; supozitoare rectale 0,1g	Pentru anestezie prin infiltrație – 0,25-0,5%; pentru anestezie de conducere – 1-2%; pentru anestezie peridurală – 2%; pentru anestezie locală – 10-20%. Per oral câte 30-40 ml soluție de 0,25-0,5%; intravenos lent, câte 5-15 ml soluție de 0,25-0,5%. Intrarectal.
Trimecaină Trimecainum	Pulbere; fiole soluție 0,25% - 10 ml; 0,5% - 2, 5, 10 ml; 1% - 2, 5, 10 ml; 2% - 1, 2, 5, 10 ml; 5% - 1, 2 ml	Pentru anestezie prin infiltrație – 0,25-0,5%; pentru anestezie de conducere – 1-2%; pentru anestezie peridurală – 1-2%; pentru anestezie rahidiană – 5%; pentru anestezie locală – 2-5%.
Lidocaină Lidocainum „Otipax" „Calgel" „Emla"	Pulbere; fiole, soluție 1% -10 ml; 2% - 2, 10 ml; 10% - 2 ml. Flacoane, câte 16 ml Gel oficinal, câte 10,0 g Cremă, câte 5,0 și 30,0 g	Pentru anestezie prin infiltrație – 0,25-0,5%; pentru anestezie de conducere – 0,5-2%; pentru anestezie rahidiană 1-5%. Câte 3-5 picături în ureche de 3-4 ori pe zi. Pentru uz topic în stomatologie. Pentru anestezie locală a pielii și mucoaselor.
Articaină Articainum (Ultracainum)	Fiole, soluție 1, 2 și 4% câte 5, 10 și 20 ml.	Pentru anestezie prin infiltrație, regională, epi- și peridurală câte 2 ml până la 100 ml.
Ultracaină D-S Ultracainum D-S Obistezină (cu adaos de clorhidrat de epinefrină)	Fiole, soluție 2%, câte 2 ml Fiole, soluție 4%, câte 1,7 ml Fiole, soluție 5%, câte 2 ml	Pentru rahianestezie 2-5 ml (până la 10 ml).

Continuare tabelul 16

Mepivacaină Mepivacainum	Fiole, soluţie 1% şi 3%, câte 1 ml şi 5ml Flacoane, soluţie 1% câte 20 ml, 50 ml şi 100 ml Cartuşe, soluţie 3% câte 1,8 ml	Pentru anestezie prin infiltraţie în stomatologie câte 1-2 ml.
Benzofurocaină Benzofurocainum	Fiole, soluţie 1% câte 2 ml, 5 ml şi 10 ml	Pentru anestezie prin infiltraţie în stomatologie câte 2-5 ml. Ca analgezic i.v. (i.m.) câte 10-30 ml.
Bupivacaină Bupivacainum	Fiole (flacoane), soluţie 0,25%, 0,5% şi 0,75% câte 5 ml, 10 ml, 20 ml şi 50 ml	Pentru anestezie prin infiltraţie – soluţie 0,25%. Pentru anestezie tronculară – soluţie 0,25-0,5%.
Piromecaină Piromecainum, Bumecainum	Fiole, soluţie 1% câte 10 ml Fiole, soluţie 0,5%, 1% şi 2%, câte 10 ml. Unguent, 5% câte 30,0 g	Subdural şi peridural – soluţie 0,25-0,5% i.v. (lent) – 10-15 ml. Anestezie locală. A badijona mucoasa bucală.
Curarizante		
Clorură de tubocurarină Tubocurarini chloridum	Fiole, soluţie 1% câte 1,5 ml	Intravenos, câte 0,04-0,05 ml/kg masă corp.
Clorură de suxametoniu Suxamethonium chloridum	Fiole, soluţie 2% câte 12 ml; 5 ml şi 10 ml Fiole, câte 0,1; 0,25 şi 0,5 g	Intravenos, câte 0,075-0,01 ml/kg masă corp. Înainte de utilizare se dizolvă în solventul ataşat. Intravenos, câte 0,075-0,01 ml/kg masă corp.

Capitolul IV. MEDICAMENTELE CU ACŢIUNE ASUPRA INERVAŢIEI AFERENTE

Acest capitol cuprinde următoarele grupe de medicamente: astringente, mucilaginoase, iritante, adsorbante, absorbante, emoliente.

4.1. Astringentele

Astringentele aplicate pe mucoase, piele, suprafeţele plăgilor produc induraţia stratului tisular superficial (acţiune tanantă) cu micşorarea permeabilităţii datorită modificărilor fizico-chimice nespecifice ale coloizilor celulelor, lichidului extracelular, mucusului exudatului. Interacţionând cu proteinele, ele formează albuminaţi (coagulare). Se formează o peliculă elastică densă, care protejează ţesuturile de acţiunea substanţelor iritante, reducând durerea, care contribuie la îngustarea capilarelor, micşorarea hiperemiei, induraţia peretelui vascular, scăderea secreţiei glandelor şi activităţii enzimatice. Reducerea permeabilităţii vasculare blochează exudaţia. Micşorând activitatea enzimelor, preparatele stâng „incendiul metabolismului" în focarul inflamaţiei. Totalitatea efectelor enumerate explică acţiunea antiinflamatoare a astringentelor. Coagulând proteinele plasmatice, ele contribuie la oprirea hemoragiei capilare. Coagularea proteinelor celulei microbiene asigură acţiunea antimicrobiană.

Proprietăţile enumerate permit utilizarea remediilor astringente în tratamentul proceselor inflamatorii în cavitatea bucală.

Clasificarea astringentelor:

În funcţie de compoziţia chimică, deosebim astringente organice şi anorganice.

1. ***Astringente organice***: tanină, decoct din coajă de stejar, infuzie din frunze de salvie etc.
2. ***Astringente anorganice (sărurile metalelor grele)***: nitrat bazic de bismut, oxid de zinc, sulfat de zinc, sulfat de cupru, nitrat de argint, acetat de aluminiu (alaun).

Sărurile metalelor grele manifestă acţiune tanantă, usucă mucoasele. Drept consecinţă se pot forma fisuri, ce limitează folosirea acestor remedii în practica stomatologică.

Astringentele organice nu produc acţiune tanantă pronunţată, într-o măsură mai mică usucă ţesuturile; ele fiind mai preferabile în tratamentul stomatitelor, gingivitelor, glositelor, parodontitelor şi altor procese inflamatorii în cavitatea bucală.

Substanţele astringente se conţin în multe plante: frunze de salvie (salbei), coajă de stejar, pojarniţă (sunătoare), flori de muşeţel şi gălbenele, fructe de afin şi mălin, frunze de ceai, flori de arnică, sclipeţi, sovârf, răculeţ, rizom de sorbestre etc.

Infuziile şi decocturile din aceste plante se utilizează pentru gargarisme, „băiţe", comprese în maladiile inflamatorii ale cavităţii bucale, în angine, faringite, arsuri, ragade dermale. În maladiile tubului digestiv ele se administrează intern.

Din plantele, care conţin substanţe astringente, se obţin preparate oficinale originale cu acţiune antiinflamatoare, deodorantă, antimicrobiană pronunţată, de ex., salvina (din frunze de salvie), romazulanul (din flori de muşeţel). Aceste preparate pot fi utilizate local în maladiile mucoasei bucale şi parodontului (irigarea, badijonarea mucoasei, introducerea meşelor, îmbibate cu preparat, în buzunarele gingivodentare etc.).

Tanina – acid tanic, se dizolvă bine în apă, alcool, glicerol. Posedă acţiune tanantă pronunţată. Se utilizează ca remediu antiinflamator pentru gargarisme în stomatite şi gingivite (soluţii de 1-2%), pentru badijonarea gingiilor (soluţie de 10% în glicerol), ca remediu hemostatic în hemoragii capilare (soluţie de 1%). În asociere cu iod şi glicerol se utilizează pentru prelucrarea buzunarelor gingivale patologice în maladiile paradontului. Soluţia de tanină se foloseşte pentru lavaj gastric în tratamentul intoxicaţiilor, întrucât ea precipită mulţi alcaloizi şi sărurile metalelor grele. Compuşii care se formează nu sunt stabili şi trebuie înlăturaţi din stomac (lavaje repetate) şi din porţiunile inferioare ale intestinului (clisme).

Cantităţi mari de tanină se conţine în frunzele de ceai, de aceea infuzia tare de ceai se poate folosi pentru gargarisme, de asemeni ca remediu antiinflamator în procesele inflamatorii catarale ale mucoaselor (cavităţii bucale, nazale, ochi etc.). În maladiile intestinului deseori se utilizează tanalbina (tanină legată cu proteine), din care tanina se eliberează lent (pe măsura digestiei proteinei), manifestând acţiune pe o porţiune mare a intestinului. Administrarea taninei în aceste condiţii este puţin eficientă, întrucât ea pierde activitatea sa în stomac, legându-se de proteinele alimentelor. În infecţiile intestinale se utilizează de asemeni preparatul tansal, în componenţa căruia deopotrivă ca tanina se conţine şi fenilsalicilatul cu acţiune antimicrobiană.

Nitratul bazic de bismut se foloseşte extern în inflamaţia tegumentelor şi mucoaselor sub formă de gargare, comprese, irigări, pudre şi intern în maladiile inflamatorii ale tubului digestiv. Actualmente preparatele coloidale de bismut se utilizează pe larg în tratamentul ulcerului gastroduodenal (De-nol[R] ş.a.).

În practica stomatologică se utilizează de asemenea un şir de preparate complexe.

Paradontaxul este un preparat combinat sub formă de pastă, care conţine suc de echinacee, tinctură de ratanie, tinctură de mirt şi muşeţel, ulei de ismă bună, ulei de salvie, hidrocarbonat de sodiu. Manifestă acţiune antiinflamatoare, antimicrobiană, hemostatică, tisulară fortifiantă şi deodorantă. Utilizarea sistematică micşorează hemogenia gingivală şi pioreea în parodontită şi parodontoză, normalizează microcirculaţia şi sporeşte secreţia salivară. Este indicat în tratamentul şi profilaxia maladiilor parodontului, profilaxia cariei.

Rotocanul este preparat vegetal combinat. Este un amestec de extracte lichide din muşeţel, gălbenele şi coada şoricelului (2:1:1). Manifestă acţiune antiinflamatoare locală, sporeşte procesele de regenerare a mucoasei şi hemostatică, fiind indicat în maladiile inflamatorii ale mucoasei bucale de diversă origine şi ale parodontului.

Specie „Elecasol". Este un preparat vegetal combinat, care constă din amestec de iarbă de dentiță mărunțită (10%), flori de mușețel (10%), rădăcină de lemn dulce (20%), frunze de salvie (20%), frunze de eucalipt (20%), flori de gălbenele (20%). Practic toate componentele preparatului manifestă acțiune antiinflamatoare și antimicrobiană. Infuzia din această specie este indicată în maladiile infecțios-inflamatorii ale cavității bucale, organelor ORL, sistemului urogenital, pielii.

4.2. Mucilaginoasele

Din acest grup fac parte substanțele indiferente, capabile de a se umfla în apă cu formarea soluțiilor coloidale – mucilagii. La utilizarea lor pe suprafața țesutului se formează un strat de mucilagiu (mucus), care protejează terminațiile nervoase senzitive de iritare și care manifestă acțiune analgezică și antiinflamatoare nespecifică. Afară de aceasta, pe particulele coloidale mari se pot absorbi diversele substanțe chimice și ca urmare se reține absorbția lor. Mai pe larg se folosesc polizaharidele de origine vegetală (mucilagiile din amidonul de orez și cartofi, frunze și flori de nalbă, decocturile din rădăcină și frunze de nalbă mare, de tătănească, semințe de in, ovăz, soluție de ovalbumină etc.). Soluții coloidale cu proprietăți de mucilagiu pot forma și unele substanțe anorganice, de ex.: trisilicatul de magneziu, hidroxidul de aluminiu (alheldrat). Remediile mucilaginoase se utilizează sub formă de gargarisme și „băițe" în tratamentul maladiilor inflamatorii, ulcerelor de decubit, keratozelor mucoasei bucale. Deseori mucilagiile se administrează intern în calitate de remedii antiulceroase și antidiareice în afectările catarale și ulceroase ale mucoasei gastrointestinale (gastrite, enterite, colite), deoarece ele protejează mucoasa de iritații. Această proprietate permite de a le folosi concomitent cu preparatele medicamentoase, care posedă acțiune iritantă (în mixturi și clisme medicamentoase), luând în considerație faptul, că viteza absorbției medicamentelor în acest caz încetinește. În intoxicațiile acute cu substanțele, care local provoacă iritare, mucilaginoasele se administrează intern și sub formă de clisme (în repetate rânduri) cu scopul micșorării absorbției și protecției mucoasei de iritare.

4.3. Adsorbantele

Adsorbantele sunt pulbere indiferente insolubile fărâmițate extrafin cu capacitate absorbantă pronunțată, care leagă pe suprafața lor diversele substanțe, micșorând absorbția acestora, protejând mecanic mucoasa și terminațiile nervoase senzitive. Aceasta este important în diferite tipuri de intoxicații, inclusiv cu toxine bacteriene, substanțe iritante etc. În calitate de substanțe adsorbante mai frecvent se utilizează cărbunele activat, caolinul, smecta, polifepanul. În meteorism (pentru absorbția gazelor), maladiile tractului gastrointestinal și în intoxicații acute mai frecvent se utilizează cărbunele activat. În maladiile pielii și mucoaselor extern se utilizează talcul, caolinul, oxidul de magneziu, oxidul de zinc etc., care intră în componența diferitelor pudre, unguente, paste. Ultimele se aplică pe pielea inflamată sau suprafața lezată umedă a pielii și protejează receptorii de acțiunile externe iritante.

Pentru micșorarea nivelului de colesterol în sânge, de asemeni în obezitate, diabetul zaharat se utilizează preparatul ***guarem***, care reduce absorbția din intestin a

glucidelor, colesterolului şi acizilor biliari. Utilizarea îndelungată a enterosorbenţilor treptat duce la epuizarea organismului în vitamine, hormoni, lipide, proteine, ceea ce poate fi însoţită de tulburările funcţiei intestinale (diaree sau constipaţie).

Cărbunele activat *(cărbunele medicinal)* posedă capacitatea de a adsorbi gaze, alcaloizi, endo- şi exotoxine. Pulberea manifestă proprietăţi adsorbante mai mari decât comprimatele, însă ultimele sunt mai comode pentru utilizare. Cărbunele activat poate fi folosit în tratamentul intoxicaţiei cu substanţe chimice, diaree, meteorism.

Smecta are vâscozitate plastică înaltă şi proprietăţi adsorbante exprimate, datorate structurii sale discoido-cristaline. Formează legături polivalente cu glicoproteinele gelului protector al mucoasei intestinale pe care o protejează de acţiunea ionilor de hidrogen, acidului clorhidric, sărurilor acizilor biliari, microorganismelor şi toxinelor acestora şi altor iritanţi. Smecta se utilizează în tratamentul simptomatic al durerilor provocate de maladiile esofagului, stomacului, duodenului şi colicelor intestinale, diareea acută şi cronică.

Polifepanul *(Entegnin®)* se obţine la prelucrarea ligninei – produsul hidrolizei componentelor carbonilici ai lemnului. Preparatul se livrează sub formă de pulbere amorfă de culoare brună închisă, practic insolubilă în apă. Polifepanul manifestă capacitate de absorbţie exprimată şi la administrarea orală poate adsorbi bacteriile în tractul gastrointestinal. Se utilizează în tratamentul maladiilor gastrointestinale de origine infecţioasă şi neinfecţioasă, însoţite de diaree, meteorism, intoxicaţie generală.

Medicas E este o substanţă inactivă din punct de vedere chimic, obţinută prin piroliza materiei de origine vegetală (din sâmburi de caise, prune şi coji de nuci) şi activarea acesteia în vederea măririi capacităţii de adsorbţie. Este un medicament cu efecte locale care, după administrarea orală îşi realizează rolul adsorbant în tractul gastrointestinal prin adsorbţia secreţiilor şi substanţelor toxice cum ar fi produşii de fermentaţie, putrefacţie, medicamente şi altele. Eficacitatea lui depinde de durata timpului de la momentul ingerării substanţelor toxice până la administrarea preparatului şi de măsurile terapeutice asociate.

În practica stomatologică remediile absorbante se utilizează în tratamentul maladiilor mucoasei bucale şi paradontului, la prepararea pulberelor dentare, pastelor. Cărbunele activat manifestă acţiune deodorantă în stomatitele de putrefacţie. Caolinul serveşte ca substanţă constituentă la prepararea pulberelor dentare. Talcul, oxidul de zinc şi caolinul se utilizează în paste în calitate de substanţe, care măresc densitatea lor. Absorbând pe suprafaţa sa eliminările glandelor, ele usucă ţesuturile şi manifestă acţiune antiinflamatoare. Oxidul de zinc intră în componenţa pastelor antiseptice de protecţie ca substanţă de bază şi remediu antiinflamator, utilizate în gingivoplastie. Carbonaţii de calciu şi magneziu alcătuiesc baza pulberelor dentare.

4.4. Iritantele

În acest compartiment vor fi studiate doar preparatele iritante, care exercită acţiune stimulatoare selectivă asupra terminaţiilor nervilor senzitivi ai pielii şi mucoaselor, astfel ameliorând trofica ţesuturilor şi manifestând efect revulsiv (înlăturarea durerii).

În calitate de substanţe iritante se utilizează:

1. Preparatele, ce conţin uleiuri eterice din frunze de izmă bună (principiul activ – mentolul), frunze de eucalipt (uleiul de eucalipt intră în componenţa preparatelor: Inhalipt[R], Evcamon[R], Pectusin[R]), fructe de ardei (conţine capsaicină, care este parte componentă a unguentelor Capsitrin[R], Nicoflex[R]), seminţe de muştar (sinapisme), de asemeni alcoolul camforat, uleiul de terebentină, balsamul „Steaua de aur" (conţine uleiuri din eucalipt, garoafă, mentă, scorţişoară ş.a.).
2. Preparatele ce conţin venin de albine (Apizartron[R], Ungapiven[R], Apifor[R]) şi venin de şerpi (Vipraxin[R], Viprosal[R], Naiaxin[R]).
3. Preparatele sintetice: cloroform, soluţie de amoniac 10%, alcool formic, unguent Finalgon[R] (conţine 0,4% de vanilinonamidă şi 2,5% soluţie a eterului 2-butoxietilic al acidului nicotinic).

Hârtia de muştar (sinapismul) este acoperită cu un strat subţire de muştar, care conţine sinigrină şi enzimă mirozină. La umectarea sinapismelor în apă caldă (de până la 40°C), sub influenţa mirozinei, are loc scindarea enzimatică a sinigrinei cu formarea de ulei volatil foarte iritant. Ultimul excită receptorii pielii în locul aplicării sinapismelor. Impulsurile nervoase blochează trecerea la nivel spinal a mesajelor nervoase de la organele inflamate şi dureroase (efect revulsiv). Afară de acţiunea asupra receptorilor, remediile iritante provoacă eliberarea locală a substanţelor biologic active: histaminei, kininelor, prostaglandinelor şi altor substanţe, ce conduce la dilatarea vaselor pielii şi, în mod reflex, a vaselor organelor interne inervate prin acelaşi segment spinal, creând senzaţie de căldură şi efect trofic în organele afectate (muşchi, articulaţii, bronhii, plămâni). Sinapismele se folosesc în miozite, mialgii, neuralgii, bronşite, pneumonii, cefalee, crize hipertensive (se aplică pe regiunea occipitală), angină pectorală.

Uleiul de terebentină se obţine prin distilarea terebentinei brute, extrase din conifere. Alfa-pinenul din componenţa terebentinei manifestă acţiune iritantă asupra terminaţiunilor nervoase senzitive. Uleiul de terebentină se aplică local în caz de neuralgii, mialgii, artralgii şi se utilizează inhalator în calitate de preparat expectorant în tratamentul maladiilor inflamatoare ale căilor respiratorii superioare.

Mentolul este componentul principal al uleiului eteric de mentă. Acţionează selectiv asupra receptorilor de rece şi provoacă senzaţia de frig, care trece în anestezie neînsemnată. Totodată, mentolul modifică reflector tonusul vascular. Se întrebuinţează în maladiile inflamatorii ale căilor respiratorii superioare (picături, inhalaţii), neuralgie, mialgie, miozită, artrite (frecţiuni), migrenă (creionul de mentol).

Mentolul este principiul activ al *Validolului*[R] – preparat care se utilizează sublingual în durerile regiunii cordului (angor pectoral). Iritând receptorii de rece în regiunea sublinguală, validolul reflector dilată vasele coronariene şi înlătură durerea.

Substanţele gustative (chiperul, muştarul ş.a.) şi amarele, iritând receptorii gustativi, stimulează activitatea glandelor digestive şi măresc pofta de mâncare. De iritarea unor zone reflexogene este legată acţiunea multor substanţe medicamentoase (expectorantele, vomitivele, purgativele, colagogele etc.).

În practica stomatologică se foloseşte uleiul de cuişoare, în componenţa căruia

intră *Eugenolul* (derivat al fenolului), care posedă activitate antimicrobiană și anestezică pronunțată. Uleiul de cuișoare și eugenolul se utilizează la prepararea pastelor dentare, indicate în tratamentul cariei profunde, pentru devitalizarea pulpei în pulpită, pentru obturarea canalelor radiculare (în pulpite și periodontite).

Soluția de amoniac posedă miros pronunțat, excită terminațiunile nervoase ale căilor respiratorii superioare și stimulează reflector centrul respirator și vasomotor, ca rezultat se aprofundează și accelerează respirația, crește tensiunea arterială. Se utilizează în caz de lipotimie, stare de ebrietate (5-10 picături la o jumătate de pahar de apă utilizată intern). Datorită acțiunii antiseptice se folosește pentru prelucrarea mâinilor chirurgului.

Tabelul 17

Preparatele medicamentoase, care acționează asupra inervației aferente

Denumirea preparatului	***Forma de prezentare***	***Mod de administrare***
	Astrigentele	
Tanină Tanninum	Pulbere	Pentru gargare – 1-2%; pentru irigarea stomacului – 0,5-1%; pentru prelucrarea combustiilor; badijonarea mucoasei bucale – 5-10%.
Decoct din coajă de stejar Decoctum corticis Quercus	Decoct 1:10 Decoct 1:5	Pentru gargarisme 6-8 ori pe zi Pentru utilizare topică (în tratamentul combustiilor).
Nitratul bazic de bismut Bismuthi subnitras	Pulbere Unguent, 10% Comprimate, câte 0,5 g	Peroral, câte 0,25-0,5g; extern – unguent, pastă, pudră de 5-10%; intern câte 1 comprimat de 3-4 ori pe zi (cu 15-30 min înainte de mese).
Salvie Salbei	Comprimate oficinale	Câte 1 comprimat, fiecare 3-4 ore (de ținut în gură până la resorbția completă fără a mesteca).
Salvin Sallvinum	Soluție alcoolică oficinală de 1%	Extempore se diluează cu apă distilată sau soluție izotonică de NaCl în volum de 1-10 ori și se utilizează sub formă de badijonare, irigări, spălături, aplicații, de asemeni în meșe introduse în canalele radiculare sau buzunarele dentogingivale (pe 10 min). Cura de tratament – 2-10 ședințe cu interval de 1-2 zile.
Romazulan Romazulanum	Flacoane, câte 100 ml	Intern, câte ½ linguriță la un pahar de apă fierbinte. Extern (pentru gargarisme, spălături, instilații, comprese, tampoane) și pentru clisme 1½ linguriță dizolvă în 1l apă.
	Mucilaginoasele	
Mucilagiul de amidon Mucilago Amyli		Peroral și rectal, câte 15-30 ml.

Continuare tabelul 17

Adsorbantele		
Cărbune activat Carbo activatus	Pulbere, comprimate, 0,25 şi 0,5 g	Peroral, în caz de intoxicaţii, câte 20-30 g; în caz de meteorism – 1-2 g.
Polifepan Polyphepanum	Pachete câte 10,0, 100,0, 250,0 şi 500,0 g Granule care conţin 50% preparat; Pastă cu conţinut de 40% polifepan	Peroral, câte o lingură de masă (sub formă de suspensie, dizolvată într-un pahar de apă) de 3-4 ori pe zi.
Iritantele		
Ulei de terebentină purificat Oleum Terebinthinae rectificatum	Flacoane, câte 50 ml Unguent, câte 50,0, 60,0 şi 300,0 g Liniment, câte 80,0 g	Inhalator (10-15 picături la 1 pahar apă fierbinte), extern – unguent de 30-50%. De frecţionat porţiunile dureroase de 2-3 ori pe zi.
Mentol Mentholum	Pulbere, ulei mentolat de 1% şi 2%, soluţie alcoolică de 1% şi 2%, creion mentolat	Extern: soluţie alcoolică de 0,5-2%; unguent de 1%, suspensie uleioasă de 10%. Sublingual, câte 2-3 picături de soluţie alcoolică (pe o bucăţică de zahăr).
Soluţie de amoniac Solutio Ammonii caustici	Flacoane, sol. 10% câte 10, 40 şi 100 ml; fiole, soluţie 10% câte 1 ml.	Extern (pentru spălarea mâinilor) 25 ml la 5 l de apă; peroral, câte 5-10 picături la 100 ml de apă. Pe tifon sau vată pentru inhalaţie.

FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Capitolul V. FARMACOLOGIA SISTEMULUI COLINERGIC

Farmacologia sistemului nervos vegetativ se împarte în:
A. Farmacologia sistemului nervos vegetativ parasimpatic
B. Farmacologia sistemului nervos vegetativ simpatic
Farmacologia sistemului nervos vegetativ parasimpatic se clasifică în:
1. Parasimpatomimetice (colinomimetice)
   - directe (care acționează asupra receptorilor)
   - indirecte (inhibitori de acetilcolinesterază):
     - reversibile
     - ireversibile
2. Parasimpatocolitice
   - blocante ale receptorilor muscarinici (colinolitice)
     - neselective
     - selective
   - ganglioplegice (blocante ale receptorilor nicotinici din ganglionii vegetativi).

Farmacologia sistemului nervos vegetativ simpatic se clasifică în:
A. Simpatomimetice
   1. Agoniști alfa adrenergici
   2. Agoniști beta adrenergici
   3. Agoniști alfa și beta adrenergici (epinefrina, norepinefrina etc.)
   4. Substanțe ce acționează prin eliberarea de catecolamine: efedrina

B. Simpatolitice
   1. Alfa-blocante:
      - neselective
      - selective
   2. Beta-blocante:
      - neselective
      - selective
   3. Alfa- și beta-blocante
   4. Neurosimpatolitice:
      - centrale (clonidina, alfa-metilDOPA)
      - periferice (reserpina, guanetidina și derivații ei).

Partea eferentă a sistemului nervos periferic include fibrele nervoase, care au începutul din SNC și inervează mușchii scheletici (nervii somatici) și organele efec-

toare (nervii vegetativi). Transmiterea impulsurilor de la terminaţiile fibrelor nervoase somatice şi vegetative (simpatice şi parasimpatice) la celulele ce le inervează, se înfăptuieşte prin intermediul contactelor specializate – *sinapse* (grec. Synapsis – contact, atingere), cu ajutorul substanţelor chimice speciale – *mediatorilor* (lat. mediator – mediator, intermediar).

Numeroasele grupe de remedii, ce acţionează asupra transmiterii sinaptice a impulsurilor nervoase în nervii eferenţi, au o importanţă deosebită pentru practica medicală, inclusiv la acordarea asistenţei medicale urgente. Înţelegerea corectă a mecanismelor de acţiune şi importanţa acestor remedii, este posibilă numai în baza cunoştinţelor profunde a fiziologiei şi biochimiei proceselor de transmitere a impulsurilor nervoase şi cunoştinţelor despre rolul sistemelor respective în reglarea funcţiilor organelor (tab. 18). Aceasta dictează necesitatea, de a face o introducere înaintea expunerii întrebărilor farmacologice, propriu zis, a unui eseu succint al fiziologiei transmiterii sinaptice.

Tabelul 18

Reacţia organelor la excitarea nervilor vegetativi

Organul, funcţia	*Modificarea funcţiei la activarea*	
	inervaţiei parasimpatice	*inervaţiei simpatice*
1	2	3
Cordul:		
Frecvenţa contracţiilor (bătăilor)	Încetinită (bradicardie) până la stop	Accelerată (tahicardie)
Forţa de contracţie	Scăzută	Crescută
Conductibilitatea	Încetinire până la bloc A-V	Accelerare
Ritmul	Bradicardie, bloc A-V, oprirea vagală a inimii	Extrasistole ventriculare, tahicardie, fibrilaţie
Vasele sanguine:		
Coronare	Dilatate	Dilatate
Din piele şi mucoase	Dilatate	Contractate, dilatate
Din muşchii striaţi	Dilatate	Dilatate, contractate
Cerebrale	Dilatate	Contractate
Pulmonare	Dilatate	Contractate
Din viscerele abdominale	Dilatate	Contractate
Plămâni:		
Musculatura bronşică	Creştere până la spasm (contractată)	Relaxată
Glandele bronşice	Sporirea secreţiei apei şi electroliţilor	Amplificarea secreţiei mucopolizaharidelor
Producţia de surfactant	-	Creştere
Stomacul:		
Motilitatea şi tonicitatea	Crescute	Scăzute
Tonusul sfincterelor	De regulă relaxate	De regulă contractate
Secreţia	Crescută, mai ales cea enzimatică	Inhibată
Intestinul:		
Motilitatea şi tonicitatea	Crescute	Scăzute

Continuare tabelul 18

Sfincterele Secreţia	De regulă relaxate Crescută	De regulă contractate Inhibată
Vezicula şi căile biliare	Relaxate	Contractate
Vezica urinară: Detrusorul Trigonul şi sfincterul Tonicitatea şi motilitatea	 Contractat Relaxate Crescute	 Relaxat Contractate Scăzute
Uterul: Gravid Negravid	 Stimulat Reacţie variabilă	 Stimulat Stimulat
Pielea: Muşchii pilomotori Glandele sudoripare	 - Stimulate	 Contractaţi Stimulate
Glandele: Gastrice Medulo-suprarenală Salivare Nasofaringiene Lacrimale	 Creşterea secreţiei - Secreţia salivei apoase cu volum abundent Stimulate Stimulate	 Secreţie de adrenalină Secreţie de noradrenalină Secreţia salivei viscoase Mucoase cu volum redus - -
Ochiul: Muşchiul radial Sfincterul irisului Muşchiul ciliar Presiunea intraoculară Musculatura netedă a orbitei	 - Contracţie (îngustarea pupilei – mioză) Contracţie (acomodarea pentru vederea de aproape) Scădere -	 Contracţie (dilatarea pupilei – midriază) Midriază Relaxare moderată (vedere îndepărtată) Creşterea moderată Contractată
Capsula splinei	-	Contractată
Substanţa medulară a suprarenalelor	-	Secreţia adrenalinei şi noradrenalinei
Ficatul	-	Glicogenoliză şi gluconeogeneză
Pancreasul: Insulele şi acinii pancreasului	- Secreţie	- -
Adipocitele **Musculatura striată**	- Stimulată	Lipoliza -

Prezentare generală despre transmiterea sinaptică a impulsului nervos

Structura şi lucrul sinapsei este oportun a fi analizate pe cel mai simplu exemplu – transmiterea excitaţiei (semnalului) de la terminaţia nervului motor (efector) la fibra muşchiului scheletic. În regiunea acestei porţiuni miofibrila formează o proeminenţă mică – placa terminală, pe care se termină ramificările nervului motor. Suprafaţa terminaţiei nervoase adresată către miofibrilă – *membrana presinaptică*, poate avea numeroase cute, care esenţial măresc suprafaţa ei. În citoplasma terminaţiilor

nervoase are loc sinteza mediatorului chimic – acetilcolinei. Chiar aici se află un număr mare (circa 3 mln.) de vezicule, unde sunt concentrate rezervele de mediator.

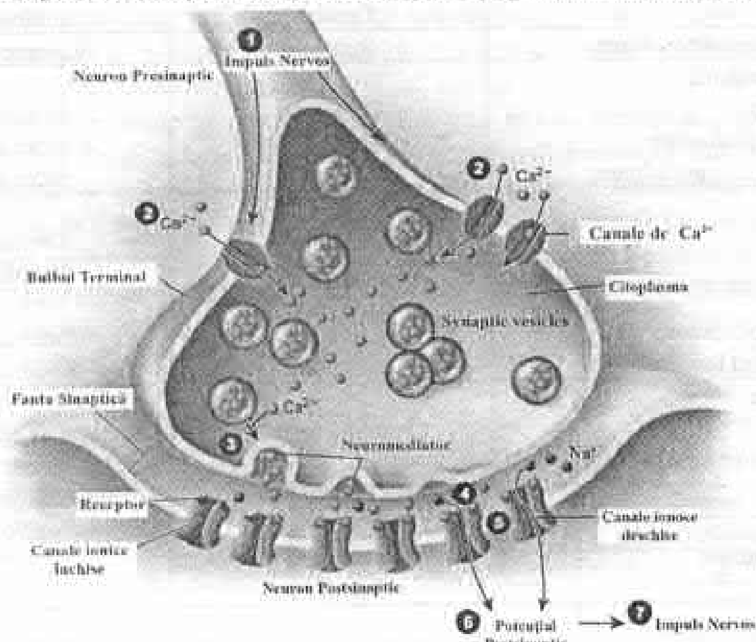


Fig. 7. *Schema structurii sinapsei.*

Notă: 1-7 evoluția transmiterii prin sinapsă a impulsului nervos.

Partea membranei miofibrilei, care contactează cu terminația nervoasă, respectiv, se numește *membrană postsinaptică*. Ea are aceeași grosime și totodată o plicaturare mai mare. Între membranele presinaptice și postsinaptice se află fanta sinaptică. În anumite sectoare ale suprafeței membranei postsinaptice structura ei este modificată în așa mod, încât a obținut posibilitatea de a reacționa specific cu mediatorul chimic al transmiterii impulsurilor. Aceste zone poartă denumirea de colinoreceptori postsinaptici. Numărul lor în sinapsa neuromusculară este de circa 6-8 mln., iar suprafața lor constituie nu mai mult de 2% din toată suprafața membranei postsinaptice. Ca urmare a interacțiunii mediatorului (acetilcolinei), eliminat la intrarea impulsului nervos, cu receptorii membranei postsinaptice, excitația de la terminația nervului motor se transmite la membrana miofibrilei. În consecință are loc deschiderea „explozivă" a canalelor de sodiu în membrana postsinaptică și influxul masiv al ionilor de sodiu din lichidul interstițial (unde ei sunt cu mult mai mulți) în citoplasmă. Aceasta conduce la eliberarea din depourile intracelulare și influxul din afară a ionilor de calciu. Ultimii inițiază contracția miofibrilelor – are loc contracția mușchiului, ca răspuns la semnalul din SNC.

Deopotrivă cu colinoreceptorii (și receptorii de altă modalitate) postsinaptici, pe membranele celulelor organelor se află receptori în afara sinapselor – colinoreceptorii extrasinaptici. Aceștia reacționează la surplusul de mediator care n-a fost utilizat în sinapse, de asemeni la mediatorii, care se eliberează din spațiul sinaptic și circulă în sânge.

Istoric

Prima referinţă asupra posibilităţilor ca unele substanţe chimice să poată participa la transmiterea proceselor de excitaţie din terminaţiile nervilor motori spre celulele efectoare, a fost făcută de Du Bois-Reymond, care a afirmat în 1877, că transmiterea impulsurilor nervoase poate fi realizată, fie pe cale electrică, prin curenţi de acţiune, fie pe cale chimică, prin substanţe excitatoare, cum sunt amoniacul sau acidul lactic, formate la suprafaţa terminaţiilor nervoase.

T.R. Elliott (1904), pe când era student la fiziologie în Cambridge, în Anglia, a emis ipoteza, că impulsurile nervoase simpatice eliberează cantităţi extrem de mici a unei substanţe asemănătoare cu adrenalina, în imediata atingere cu celulele efectoare. El a considerat această substanţă o etapă chimică în procesul excitator. Dovezile lui Elliott erau slabe, iar el a ajuns la teoria aceasta, prin analogie între efectele excitării nervilor simpatici şi ale injectării de adrenalină.

El a fost influenţat, de asemenea, de faptul că multă vreme după ce au degenerat nervii simpatici, organele efectoare mai răspundeau în mod caracteristic la hormonul medulei suprarenale. Longley (1905) a emis ipoteza, că celulele efectoare au „substanţe receptive" excitatoare şi inhibitoare şi că răspunsul la adrenalină depinde de tipul de substanţă care există în locul respectiv. Dixon, în 1907, a fost atât impresionat de corespunderea dintre efectele alcaloidului muscarina şi reacţiile la stimularea vagului, încât a emis ideea importantă, că nervul vag eliberează o substanţă de tipul muscarinei, care acţionează ca transmiţător chimic al impulsurilor. Dixon a stipulat, pe baza datelor experimentale, concluzia că „excitaţia unui nerv provoacă eliberarea locală a unui hormon care exercită o activitate specifică prin combinarea cu un constituent oarecare al organului terminal, muşchi sau glandă". Teoria lui Dixon a fost primită cu un scepticism general, care l-a descurajat în continuarea cercetărilor din acest domeniu promiţător.

În anul în care Dixon a emis ipoteza de mai sus, Hunt a continuat cercetările sale asupra acetilcolinei şi a celorlalţi esteri ai colinei. În 1914, Dale a reluat cercetările asupra proprietăţilor farmacologice ale acetilcolinei. El a fost atât de impresionat de constanta remarcabilă cu care această substanţă reproducea reacţiile la stimularea nervilor parasimpatici, încât a introdus termenul de „parasimpaticomimetic" pentru a caracteriza efectele acestuia. Dale a mai notat şi durata scurtă de acţiune a acestei substanţe chimice, emiţând ipoteza că o esterază din ţesut clivează în mod rapid acetilcolina în acid acetic şi colină, dintre care ultima este o substanţă mult mai puţin activă.

Însă numai în anul 1921 farmacologul Otto Loewi din Austria a reuşit, într-un experiment simplu şi ingenios, să prezinte dovezi incontestabile a existenţei mediatorului chimic în transmiterea impulsurilor de la terminaţiile vagale la cord. Cercetările remarcabile începute de Otto Loewi, în 1921 au stabilit prima dovadă reală a mediaţiei chimice a impulsurilor nervoase, prin eliberarea periferică a unor substanţe chimice speciale. Cercetările lui Loewi merită o descriere, din cauza că tehnica utilizată este fundamentală pentru cercetările în acest domeniu. El a stimulat nervul vag al inimii de broască perfuzată (donatorul) şi a lăsat lichidul de perfuzie să ajungă în contact cu a doua inimă de broască (primitorul), folosită ca obiect de test. S-a elibe-

rat din primul organ o substanță care încetinea ritmul inimii a doua. Loewi a numit această substanță chimică „Vagus-stoff" („substanță vagală", parasimpatină). El a mai descoperit faptul, că o substanță acceleratoare asemănătoare cu adrenalina, se eliberează în lichidul de perfuzie atunci când fibrele simpatice ale vagului de broască predomină asupra fibrelor inhibitoare. Nervii cardiaci, proveniți din vag la broască, mai conțin și componența acceleratoare simpatică: fibrele acceleratoare. S-a mai menționat descoperirea de către Loewi a unei substanțe acceleratoare, eliberate din inimile de broască, atunci când se stimulează nervii acceleratori.

În același an, Cannon și Uridil (1921) au comunicat faptul, că ficatul eliberează la stimularea nervilor săi simpatici o substanță de tipul adrenalinei, care crește presiunea arterială și ritmul cardiac, însă care nu dilată pupila. Mediatorul a fost denumit inițial „simpatină" de către Cannon, în scopul de a evita implicațiile premature, privitoare la structura chimică. În mod asemănător, Gaddum și Goodwin (1947) au ajuns la concluzia, că simpatina hepatică seamănă foarte mult cu noradrenalina.

Numeroşi cercetători au confirmat și au extins aceste observații, iar toate dovezile existente arată că noradrenalina constituie substanța simpaticomimetică predominantă la nivelul nervilor simpatici și că este mediatorul adrenergic eliberat prin stimularea lor. În timpul descărcării simpatico-suprarenale, acțiunile noradrenalinei eliberate la periferie sunt intensificate de acțiunile adrenalinei eliberate în circulație din medulosuprarenală. Ca și numeroase alte substanțe farmacologice, adrenalina și noradrenalina stimulează unele celule efectoare și le inhibă pe altele, sensul efectului fiind atribuit în general caracteristicilor receptorilor specifici ai organelor efectoare.

Alquist (1948) a sugerat o clasificare interesantă a acestor formațiuni receptoare ipotetice, bazată pe sensibilitatea lor relativă față de o serie de amine simpaticomimetice, cuprinzând adrenalina, noradrenalina și izoproterenolul. R.P. Alquist (1966) a propus de a diviza adrenoreceptorii în două tipuri: α-adrenoreceptori și β-adrenoreceptori. Cercetările lui A.M. Lands și coaut. (1967) au fost fundamentale pentru subdivizare de mai departe a β-adrenoreceptorilor în β_1-adrenoreceptori, responsabili de creșterea frecvenței și forței de contracții cardiace, lipoliză și în β_2-adrenoreceptori, responsabili de relaxarea musculaturii netede vasculare, bronhiale, uterine și glicogenoliză.

În fine, în anii următori au fost obținute date convingătoare despre existența α_1 și α_2- adrenoreceptorilor pre- și postsinaptici (Langer S.Z., 1974; Starke K., 1981; Van Zwieten P.A., Timmermans P.B. M.W.M., 1983).

Teoria transmiterii chimice a impulsului nervos, care actualmente s-a confirmat, stipulează câteva etape sinestătătoare, dar funcțional legate între ele:

1. sinteza mediatorului și depozitarea lui în terminațiile presinaptice;
2. includerea mecanismului de eliberare a mediatorului în fanta sinaptică;
3. interacțiunea mediatorului cu receptorii;
4. includerea mecanismului conjugării receptorilor activați cu metabolismul și funcțiile celulei;
5. inactivarea enzimatică a mediatorului și/sau reabsorbției lui (recaptarea, „reaptake") de terminația presinaptică și restabilirea stării inițiale a celulei.

Mai detaliat aceste etape vor fi examinate mai departe de asemenea pe exemplul sinapselor colinergice.

Fiecare din aceste etape a transmiterii sinaptice a impulsurilor nervoase poate fi obiect de influenţă a substanţelor farmacologice. În calitate de acestea se pot utiliza însăşi mediatorii şi predecesorii biochimici ai lor.

Pentru terminaţiile nervilor eferenţi în diferitele organe ferm dovediţi şi cei mai importanţi mediatori sunt: acetilcolina şi noradrenalina. Mai puţin importanţi, sau rolul modulator le aparţine adenozinei, acidului gama aminobutiric (GABA), ATP, dopaminei, serotoninei, unor peptide şi unui şir de alţi compuşi.

Caracterizarea morfologică a sinapselor din SNC este mai variată, deşi ele toate în general sunt construite stereotipic. Pe un neuron se pot enumera de la câteva sinapse până la 15-20 mii. Ultimele cifre vorbesc despre bogăţia legăturilor reciproce dintre celulele SNC.

În SNC, afară de acetilcolină şi noradrenalină, un rol mediator important aparţine dopaminei, serotoninei, aminoacizilor bibazici (glutamic, asparagic) şi derivaţilor lor, de asemenea, substanţei P (polipeptidă din 11 aminoacizi), enkefalinelor, endorfinelor şi similare lor, peptidelor opioide.

Acele sinapse (şi respectiv fibrele nervoase), în care transmiterea impulsurilor se înfăptuieşte cu ajutorul acetilcolinei, poartă denumirea de *colinergice*. Localizarea lor în organe este destul de bine studiată şi este reflectată în tabelul 19. Respectiv preparatele farmacologice, care repetă acţiunea acestui mediator şi reproduc efectele excitării nervilor colinergici, poartă denumirea de colinomimetice.

Însă medicamentele care selectiv blochează transmiterea impulsurilor în sinapsele colinergice se numesc *colinolitice (colinoblocante)*. În majoritatea cazurilor acţiunea unora sau altor preparate este îndreptată către colinoreceptori în membrana postsinaptică.

Tabelul 19

Repartizarea sinapselor şi nervilor colinergici şi adrenergici

Structurile colinergice	*Structurile adrenergice*
• Nervii efectori somatici şi sinapsele lor în musculatura striată (scheletică); • Toate fibrele preganglionare simpatice şi parasimpatice şi sinapsele lor în ganglionii vegetativi; • Fibrele simpatice şi sinapsele lor pe celulele medulosuprarenalelor, glandelor sudoripare, unei părţi de elemente ale musculaturii netede în vasele muşchilor scheletici; • Toate fibrele parasimpatice postganglionare şi sinapsele lor în organele inervate; • În SNC.	• Fibrele simpatice postganglionare către vase şi organe; • Sinapsele în organele, care primesc inervaţie simpatică (afară de glandele sudoripare, a unei părţi de fibre la vasele musculaturii scheletice, celulelor medulosuprarenalelor). • În SNC.

Sinapsele şi fibrele nervoase, unde în calitate de mediator participă noradrenalina, se numesc *adrenergice*. Localizarea lor de asemenea este bine cunoscută. După

analogie, substanţele, care similar noradrenalinei excită adrenoreceptorii şi reproduc efectele nervilor respectivi, se definesc ca *adrenomimetice*.

5.1. Medicamentele cu acţiune asupra transmiterii impulsurilor în sinapsele colinergice

Noţiunea de sistem colinergic include totalitatea sinapselor la nivelul cărora transmisia se realizează prin intermediul acetilcolinei, precum şi structurile funcţionarea cărora depinde de prezenţa acesteia.

Medicaţia de tip colinergic este caracteristică următoarelor tipuri de sinapse:

- sinapsele între fibrele preganglionare şi neuronii ganglionilor vegetativi parasimpatici şi simpatici;
- sinapsele între fibrele preganglionare şi celulele cromafine din medulosuprarenală;
- sinapsele dintre fibrele postganglionare parasimpatice şi diversele structuri efectoare (miocard, musculatura netedă, glande exocrine, inclusiv sudoripare etc.);
- sinapsele colinergice din sistemul nervos central (celulele piramidale din scoarţă, nucleele talamusului, trunchiului cerebral, celulele Renshaw);
- sinapsele dintre motoneuroni şi fibrele musculare striate (joncţiunea neuromusculară sau placa motorie).

Acetilcolina realizează mediaţia la nivelul unor structuri care primesc inervaţie simpatică (vasele sanguine de calibru mic din anumite teritorii, miocard, splină, musculatură netedă din unele structuri, cum ar fi ale aparatului urogenital). Acetilcolina acţionează şi la nivelul unor ţesuturi lipsite de inervaţie: placentă, celulele ciliate traheale şi esofagiene etc.

Clasificarea şi particularităţile acţiunii preparatelor acestei grupe mari şi importante în aspect practic pot fi înţelese numai prin cunoaşterea mai profundă a funcţionării sinapsei colinergice, ca exemplu fiind transmiterea impulsurilor nervoase.

Etapele principale succesive ale transmiterii impulsurilor sunt următoarele:

1. Sinteza acetilcolinei şi depozitarea ei în terminaţiunea presinaptică

Sinteza acetilcolinei (Ach) are loc la nivelul butonului terminal al axonului şi rezultă în urma interacţiunii dintre colină (trimetilaminoetanol), captată din exterior prin transport activ şi acidul acetic (furnizat de acetil CoA de origine mitocondrială). Reacţia este catalizată de o colinacetiltransferază, enzimă sintetizată în ribozomii neuronilor colinergici, de unde ajunge în butonul terminal prin flux axonal. Cea mai mare parte de Ach este sintetizată hepatic, iar o parte provine din alimentaţie. Energia necesară reacţiei provine din hidroliza ATP. Pentru desfăşurarea corectă a sintezei Ach, este necesară prezenţa glucozei oxigenului şi a ionilor de sodiu.

Odată sintetizată în butonul terminal, acetilcolina este înmagazinată în veziculele sinaptice printr-un proces de transport activ, alcătuit din ATP şi vezicalină. Fiecare veziculă conţine între 1000 şi 50000 molecule de acetilcolină, care sub aspect funcţional, echivalează cu o cuantă de Ach. Impulsurile nervoase provoacă eli-

berarea acetilcolinei în fisura sinaptică, unde ea interacționează cu colinoreceptorii situați pe membrana postsinaptică.

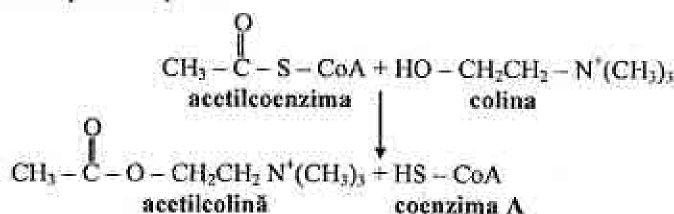


Fig. 8. *Sinteza acetilcolinei*

O serie de structuri chimice au capacitatea de a bloca activitatea colin-acetil-transferazei (nicotina, barbituricele, tetraetilamoniul, neostigmina, suxametoniul). Alte structuri concurează transportul colinei în axon (hemicolina = trietil - aminoetanol). Inhibarea colinacetiltransferazei mai poate fi indusă de către o serie de agenți oxidanți, alchilanți sau formatori de mercaptide. Drept consecință a deficitului de Ach (de diversă origine) apare simptomatologia caracteristică unei afecțiuni, denumită *miastenia gravis*.

Sinteza acetilcolinei în butonul presinaptic este un fenomen continuu. Eliberarea ei este însă discontinuă. Pe măsura sintetizării ea este stocată (depozitată) în veziculele butonului presinaptic printr-un proces de transport activ alături de ATP și veziculină. Fiecare veziculă conține 2000-3000 molecule de Ach care, sub aspect funcțional, echivalează cu o *cuanta* de Ach. Stocarea se face sub 2 forme: liberă, în citoplasmă și legată pe o proteină specifică în veziculele presinaptice.

Mediatorul depozitat astfel se află la diferite etape de pregătire pentru eliberare (eliminare). Rezervele de Ach se repartizează în trei fonduri (puluri): a) pulul de Ach legat durabil, nepregătit pentru eliminarea imediată („pulul strategic"); b) fondul de Ach legat nedurabil, nepregătit pentru eliminarea imediată, însă capabil de mobilizarea rapidă în lucru („pulul de mobilizare"); c) fondul de Ach pregătit pentru eliberarea (eliminarea) imediată („pulul fierbinte"), care determină posibilitatea transmiterii sinaptice în momentul dat la intrarea bruscă a semnalului. Acest „fond fierbinte" include, probabil Ach, sintetizată în ultimul rând. Între diferitele fonduri ale mediatorului se menține un echilibru dinamic.

Aceste vezicule sinaptice nu sunt statice, ci se găsesc într-o continuă mișcare. În repaus, ca urmare a mișcării acestora, câte o veziculă vine în contact cu membrana presinaptică, rezultând spargerea ei și eliberarea mediatorului.

2. Eliberarea Ach în fanta sinaptică se poate produce prin *difuziune* sau prin *exocitoză*, după fuzionarea veziculelor cu o porțiune specializată a membranei presinaptice, existând două modalități de eliberare:

- eliberarea spontană;
- eliberarea sub impuls nervos.

Eliberarea spontană se realizează în absența impulsului nervos și constă în eliminarea în fanta sinaptică a unor cantități mici de Ach, care generează micropotențiale de acțiune (de 0,1 – 0,3 mv), insuficient *de mari* pentru a iniția răspuns efector, dar care au capacitatea de a menține sinapsa în stare funcțională. Frecvența eliberării cuantelor de acetilcolină este dependentă de Ca^{2+} intracelular.

Eliberarea prin impuls nervos se constată în situația când impulsul nervos determină depolarizarea membranei butonului terminal, are loc influxul instantaneu și masiv al ionilor de Ca^{2+} în terminația presinaptică. Ionii de Ca^{2+} sunt capturați de o proteină specială din citosol – calmodulină, se expediază către vezicule, provoacă contracția lor și eliminarea sincronă a peste 100 de cuante de Ach (exocitoză provocată). Astfel, procesul de eliberare este dependent de prezența ionilor de calciu, care pătrund prin canalele voltaj – dependente și declanșează cuplajul excitație – eliberare. Concentrația calciului intracelular revine la normal prin captarea acestuia, îndeosebi în mitocondrii.

Procesul de eliberare a mediatorului din terminația presinaptică se află sub un control multilateral și important pentru farmacologie, atât local (intrasinaptic), cât și neuroumoral. Înlocuirea ionilor de Ca^{2+} cu bariul sau stronțiul mențin eliberarea de Ach, în timp ce ionii de magneziu, beriliu sau cadmiu au acțiune antagonistă.

Unele medicamente (anestezicele locale, aminoglicozidele, barbituricele) și toxina botulinică se opun eliberării sinaptice a Ach.

3. Interacțiunea acetilcolinei cu receptorii colinergici. Tipurile și subtipurile de colinoreceptori. Această etapă de transmitere sinaptică, probabil, este cea mai importantă, anume asupra ei cel mai frecvent sunt îndreptate acțiunile farmacologice. În sinapsa colinergică ele semnifică interacțiunea fizico-chimică directă a mediatorului – Ach – cu colinoreceptorii membranei celulei receptive. Colinoreceptorii reprezintă un complex glicoproteic compus, partea activă a căruia este proteina. Interacțiunea acetilcolinei cu receptorul este condiționată de afinitatea fizico-chimică, care crește în procesul reacției în urma ajustării reciproce a partenerilor, adică mediatorul și receptorul nu sunt structuri absolut dure și își pot modifica conformația (organizarea spațială) în mersul reacției.

S-a reușit de a separa colinoreceptorii din membrane în stare relativ pură. La studiul lor s-a constatat, că acești receptori nu sunt omogeni, ci posedă anumite deosebiri conformaționale, neesențiale pentru Ach, însă importante pentru interacțiunea lor cu substanțele medicamentoase. Astfel, într-un grup de organe colinoreceptorii selectiv se excită cu alcaloidul din ciuperca otrăvitoare (bureți pestriți) muscarina și tot așa de selectiv se blochează cu alcaloidul atropina. Ei se definesc ca muscarinosensibili sau abreviat – M-colinoreceptori.

În alte organe receptorii membranelor postsinaptice selectiv se excită cu doze mici ale alcaloidului din tutun – nicotina și se blochează cu doze mari ale ei. Respectiv, colinoreptorii în aceste sinapse poartă denumirea de nicotinosensibili sau abreviat – N-colinoreceptori.

În funcție de localizare și selectivitatea antagoniștilor față de ei, receptorii muscarinici se clasifică în mai multe subtipuri (M_1, M_2, M_3, M_4, M_5; mai importante și studiate fiind primele trei subtipuri). Receptorii nicotinici se clasifică la rândul lor în receptori $N_{1(n)}$ situați neuronal (central și ganglionar) și $N_{2(m)}$ situați muscular. Fiecare subtip de colinoreceptori are localizarea sa nu numai în organe, dar și în sinapsă (pe membrana pre- și postsinaptică), exercitând funcția sa strict specializată.

Pentru înțelegerea multor probleme ale patologiei, mecanismului de acțiune a remediilor colinergice și indicațiile pentru administrare este important de a cunoaște localizarea diferitor M- și N-colinoreceptori în organism și a imagina clar rolul lor funcțional (tabelul 20).

Tabelul 20

Localizarea în organism şi importanţa funcţională a colinoreceptorilor

Tipul şi subtipul	*Localizarea*	*Reacţia la excitare (activare)*
1	2	3
	M-colinoreceptorii	
M_1 postsinaptici	1. Terminaţiile fibrelor postganglionare parasimpatice în musculatura netedă a tractului gastrointestinal, căilor uroexcretoare, bronhiilor, ochiului etc.; - în glandele exocrine (salivare, nazofaringiene, bronhiale, gastrice, intestinale).	Secreţia
	2. Terminaţiile fibrelor postganglionare simpatice în glandele sudoripare.	Secreţia
M_2 postsinaptici	3. Terminaţiile fibrelor postganglionare parasimpatice în cord.	Scăderea automatismului nodului sinusal (bradicardie); încetinirea conductilităţii A-V; deprimarea contractilităţii atriilor.,
M_2 presinaptici	4. Membrana presinaptică a terminaţiilor nervilor simpatici şi parasimpatici	Inhibarea eliberării mediatorului (acetilcolină, noradrenalină).
M_1 extrasinaptici	5. Membranele celulelor ganglionilor simpatici şi parasimpatici – receptori cu funcţie modulatoare.	Depolarizarea lentă a neuronilor ganglionari.
	6. Celulele endoteliale vasculare, predominant a muşchilor scheletici, pielii şi ţesutului celular adipos subcutanat.	Secreţia factorului endotelial relaxant şi vasodilataţie.
M_1, M_2, M_3, M_4, M_5	7. SNC – structurile subcorticale, formaţiunea reticulată, scoarţă şi altele	Diversă
	N-colinoreceptorii	
N_n (neuronali)	1. Celulele ganglionilor simpatici şi parasimpatici (pe membrana postsinaptică) – receptorii principali.	Depolarizarea rapidă şi excitarea neuronilor ganglionari.
	2. Celulele cromafine ale medulosuprarenalelor.	Secreţia adrenalinei şi noradrenalinei.
	3. Chemoreceptorii nodului sinocarotidian, arcului aortei, arterelor coronariene (pe terminaţiile nervilor aferenţi).	Stimularea reflectorie a centrilor bulbului rahidian (inclusiv centrii vagali).
	4. Membrana presinaptică a terminaţiilor nervilor parasimpatici (puţin importante).	Amplificarea eliberării acetilcolinei
	5. În SNC – în scoarţă, bulbul rahidian, măduva spinării, neurohipofiză etc.	Activarea funcţiilor.
N_m postsinaptici (musculari)	6. Musculatura striată (scheletică, respiratorie, coardele vocale etc.) în terminaţiile nervilor motorii.	Depolarizarea membranei şi contracţia muşchilor.

4. Mecanismul cuplajului colinoreceptorilor activați cu metabolismul și funcțiile celulei.

Interacțiunea acetilcolinei și remediilor colinergice cu colinoreceptorii declanșează diferitele mecanisme intracelulare ale transmiterii semnalului în dependență de tipul (M- sau N-) și subtipul de receptori.

Aceste mecanisme și determină modificările ulterioare în metabolismul și starea funcțională a celulelor. Înțelegerea mecanismelor de cuplare permite de a explica mecanismele evoluției efectelor principale ale medicamentelor colinergice.

M-colinoreceptorii sunt parte componentă a sistemului receptor complex, care include următoarele elemente:

1) partea superficială care recunoaște mediatorul;

2) G-proteina, situată pe suprafața interioară a membranei;

3) enzimele (adenilatciclaza sau fosfolipaza C) sau canalele ionice membranare (Fig. 9).

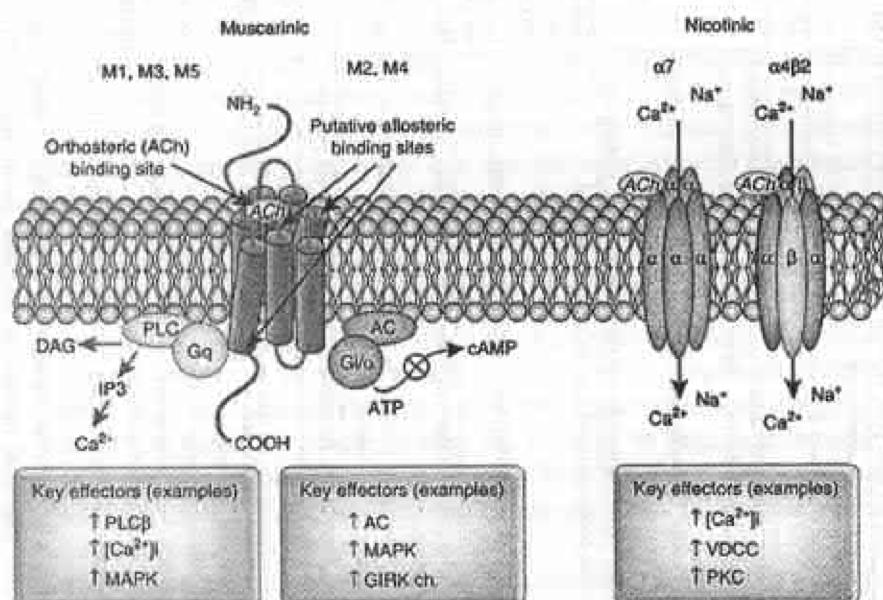


Fig. 9. *Modelul ipotetic al structurii colinoreceptorilor*

Notă:

IP3 – inozitol trifosfat; DAG – diacilglicerol; Gq,i,o – subtipuri de proteina G; α,β – subunitățile heteromerice ale receptorului nicotinic;

Receptori muscarinici: a – porțiunea superficială proeminentă a receptorului, care recunoaște mediatorul; b – G-proteina (leagă și hidrolizează GTP); c – enzimele (adenilatciclaza și fosfolipaza C) sau canalele ionice membranare (canalele de potasiu) (în diferitele sinapse diferit);

Receptori nicotinici: a – partea superficială a receptorului – pentamer din subunități polipeptidice cu care interacționează mediatorul; b – canalul ionic (sodic).

Partea receptorului, care în mod specific recunoaște acetilcolina, reprezintă sectoare de lanț polipeptidic lung, proeminent deasupra membranei, care străpunge membrana, ca serpentina, de 7 ori. G-proteinele sunt o grupă numeroasă de proteine, în care se evidențiază G_i (care inhibă adenilatciclaza), G_q (care activează fosfolipaza

C), G_o (care deschide canalele ionice) etc. Sub formă legată cu guanozintrifosfatul (GTP), G-proteina reglează activitatea enzimelor membranare (stimulează sau inhibă) sau canalului ionic, acţiunea încetează după hidroliza GTP.

Transmiterea semnalului prin M-colinoreceptori către efectorii intracelulari (enzime, proteine) se realizează în câteva etape. Iniţial acetilcolina interacţionează cu partea superficială a receptorului → receptorul activează G-proteina → G-proteina modifică activitatea funcţională a enzimei membranare sau canalului ionic. Totodată, prin M_3- şi M_1-colinoreceptori, cuplaţi cu G_q-proteinele, acetilcolina stimulează (activează) fosfolipaza C (PLC), iar prin M_2-colinoreceptori, cuplaţi cu G_i-proteinele, inhibă adenilatciclaza şi în acelaşi timp, prin G_o-proteină activează canalele de potasiu; exfluxul intensificat (sporit) al ionilor de potasiu provoacă hiperpolarizarea membranei, ce conduce la scăderea excitabilităţii (inhibarea funcţiei) celulei.

Apoi în procesul de transmitere a semnalului se includ aşa numiţii mediatori intracelulari secunzi („mesageri" secunzi). Aceştia sunt produsele care se formează în urma hidrolizei de către fosfolipaza C a componentelor fosfolipidice (fosfatidilinozitolul) din membrana celulară – 1, 3, 5-inozitoltrifosfatul (1,3,5 ITP) şi diacilglicerolul (DAG). Inozitoltrifosfatul declanşează eliberarea din reticulul endoplasmatic a calciului intracelular, implicat în contracţia musculară şi secreţia glandulară. Concomitent din ATP sub influenţa adenilatciclazei se formează adenozin-3,5-monofosfatul ciclic (AMPc). Activitatea acestei enzime prin M_2-colinoreceptorii se reduce. Mediatorii secunzi activează proteinkinazele respective. Acestea, la rândul lor, reglează activitatea unui şir de enzime şi proteine intracelulare, fapt ce contribuie la anumite modificări în procesele metabolice şi starea funcţională a celulelor. Astfel, diversele variante şi asocieri ale mediatorilor secunzi intracelulari asigură spectrul activării celulelor, ca răspuns la stimularea diferitor receptori.

Activarea sau blocarea M-colinoreceptorilor se soldează cu unele sau altele modificări în organism (vezi tab. 20), schimbări metabolice, lansarea sau inhibiţia aparatului genetic, proceselor de regenerare şi divizare celulară. Toate modificările observate se marchează ca efecte farmacologice ale M-colinomimeticelor şi M-colinoliticelor.

N-colinoreceptorii sunt formaţi, de regulă, din câteva subunităţi polipeptidice (2 alfa lanţuri, 1 beta, 1 gama şi 1 delta, fiecare lanţ străbate membrana de 4 ori). Aceste subunităţi formează un pentamer, în centrul căruia se află un canal comun pentru ionii de Na^+ şi K^+.

Acetilcolina s-ar fixa specific pe subunitatea α. Receptorul colinergic recunoaşte şi fixează acetilcolina datorită complementarităţii structurale cu aceasta. Astfel acetilcolina prezintă o extremitate cationică şi o extremitate esterică. Receptorul colinergic posedă la rândul lui un sediu anionic şi un sediu esterofil. Fixarea acetilcolinei pe receptor constă în legarea ionică a capătului cationic al mediatorului la sediul anionic al receptorului şi în fixarea grupării esterice a acetilcolinei de sediul esterofil al receptorului printr-o punte de hidrogen întărită de forţe Van der Waals.

Pentru înţelegerea mecanismului de conjugare a N-colinoreceptorilor cu funcţiile celulei este necesar de a cunoaşte, că în starea de repaus membrana are sarcină pozitivă pe suprafaţa exterioară şi negativă – pe cea internă. Sarcina este condiţiona-

tă de diferența în repartizarea cationilor principali pe părțile membranei: conținutul de potasiu în interiorul celulei este semnificativ mai mare, decât în mediul exterior al celulei, iar concentrația de sodiu – invers.

Astfel, citoplasma este foarte îmbogățită cu potasiu, pe când ionii de sodiu sunt activ înlăturați din celulă cu ajutorul unui mecanism de transport special („pompa sodică"). La aceasta ionii de sodiu „trag" după sine anionii, care se adună de-a lungul suprafeței interne a membranei, condiționând sarcina negativă a ei. Ionii de sodiu înlăturați, se plasează pe suprafața exterioară a membranei, încărcând-o pozitiv.

Moleculele de acetilcolină, legându-se cu două alfa-subunități ale N-colinoreceptorului, contribuie la deschiderea canalului de sodiu.

Ionii de sodiu se îndreaptă după gradientul de concentrație din lichidul interstițial în celulă, ce conduce la depolarizarea membranei și apariția potențialului postsinaptic de excitație (PPSE), cu exfluxul treptat al ionilor de potasiu. La atingerea PPSE a unui anumit nivel (critic) are loc activarea canalelor de sodiu potențial dependente ale porțiunilor membranare vecine. Curentul rapid de influx al ionilor de sodiu provoacă potențialul de acțiune (PA), care se răspândește în formă de undă de excitație pe celula nervoasă (ganglionul vegetativ) până la următoarea sinapsă sau trece de la nerv la mușchi și se răspândește pe membrana lui. În mușchii striați PA provoacă activarea canalelor de calciu, are loc influxul în celulă a ionilor de calciu, care de asemenea se eliberează din structurile intracelulare. Anume ionilor de calciu le revine rolul principal în mecanismul de conjugare a excitației și contracției. Ionii de calciu (parțial în complex cu calmodulina) activează interacțiunea actinei și miozinei, adică contracția mușchiului.

N-colinoreceptorii celulelor ganglionilor vegetativi și formațiunilor omoloage lor, marcate ca N_n-colinoreceptori și N_m-colinoreceptorii mușchilor striați posedă particularități structurale fine, care sunt indiferente pentru acetilcolină, însă se dovedesc a fi destul de semnificative pentru interacțiunea lor cu substanțele medicamentoase.

Tabelul 21

Efectele stimulării receptorilor colinergici

Organ	*Efecte*
	Efecte muscarinice
Ochi (M_3)	Contracția sfincterului irisului (mioză), contracția mușchiului ciliar (acomodare pentru vederea de aproape), scăderea tensiunii intraoculare.
Sistem cardiovascular (M_2)	Hipotensiune arterială apărută ca rezultat al deprimării cordului (deprimarea tuturor funcțiilor) și a unei dilatații arteriolare moderate.
Aparat respirator (M_3)	Bronhoconstricție, hipersecreția glandelor bronșice.
Tubul digestiv (M_1; M_3)	Stimularea motilității și secreției digestive, cu relaxarea sfincterelor, grăbirea tranzitului.
Fibra musculară netedă	Contracție: bronșii, tract gastrointestinal, colecist, canal coledoc, uretere, vizica urinară.
Glandele exocrine (M_3)	Stimularea tuturor secrețiilor exocrine: salivare, lacrimale, sudorale, bronșice, digestive.

Tractul urinar	Relaxarea sfincterelor şi a trigonului vezical.
Organe sexuale masculine	Erecţie.
SNC (M_1-M_4)	Excitaţie (vigilitate, atenţie, somn paradoxal), convulsii (numai la doze toxice).
Efecte nicotinice	
Sistem cardiovascular	Iniţial hipertensiune, apoi hipotensiune.
Placa motorie (N_2)	Depolarizare prelungită ce determină iniţial creşterea tonusului şi contractilităţii, iar ulterior conduce la inhibiţia transmisiei neuromusculare.
SNC (N_1)	Greaţă, vărsături, convulsii.
Medulosuprarenală (N_1)	Secreţie de catecolamine.

5. Inactivarea acetilcolinei şi restabilirea stării iniţiale a celulei

Interacţiunea acetilcolinei cu colinoreceptorii este de durată extrem de scurtă (de ordinul de 2 ms). Aceasta se lămureşte prin eliberarea rapidă a acetilcolinei din legătura reversibilă cu receptorul, de asemenea, prin inactivarea rapidă a ei. În sinapsele colinergice (în membranele pre- şi postsinaptice, în diferite sinapse variat) există enzima acetilcolinesteraza (AcCE) sau colinesteraza adevărată, care este capabilă să accelereze hidroliza spontană a acetilcolinei de milioane de ori. Enzima are centrul activ cu afinitate superioară la acetilcolină. AcCE scindează acetilcolina în colină şi acetat, care nu posedă efecte de mediator. Colina este captată în mare parte (până la 50%) de terminaţiile presinaptice, unde se reutilizează pentru sinteza acetilcolinei. Acetatul pătrunde în sânge. Astfel dispare factorul, care a provocat schimbări în structurile postsinaptice şi proprietăţile acestora se reîntorc la nivelul iniţial. În regiunea N-colinoreceptorilor are loc repolarizarea membranei. În proces se include mecanismul special de transport (pompa sodiu-potasică), localizat în membrană şi care asigură îndepărtarea sodiului şi influxul de potasiu în celulă. Ca rezultat al funcţiei acestui mecanism se restabileşte gradientul iniţial al electroliţilor pe părţile membranei şi încărcătura de repaus. Celula este gata să primească următorul impuls nervos.

Sunt de asemenea date, că o parte semnificativă de mediator, care s-a eliberat din reacţia cu receptorul, difundează din fanta sinaptică în mediul interstiţial şi sânge şi acolo se distruge de pseudocolinesterază (butilcolinesterază), care posedă afinitate mai mică faţă de acetilcolină.

Acesta este în linii generale mecanismul de transmitere a impulsurilor în sinapsele colinergice. Diversele verigi ale acestui mecanism pot fi obiectul de acţiune a substanţelor medicamentoase.

Remediile medicamentoase, care intervin în transmiterea impulsurilor în sinapsele colinergice, în dependenţă de orientarea acţiunii sale, se divizează în colinomimetice şi colinolitice. În fiecare grupă preparatele se subdivid după selectivitatea acţiunii asupra unui sau altui tip de colinoreceptori. Cu excepţia interacţiunii directe cu colinoreceptorii, anumite substanţe pot bloca enzima care inactivează acetilcolina, să intensifice şi să prelungească efectul ei şi se numesc preparatele anticolinesterazice.

Se disting următoarele grupe de preparate care acţionează la nivelul sistemului colinergic.

1. **Colinomimeticele** asemenea acetilcolinei excită colinoreceptorii.
2. **Anticolinesterazicele** inactivează enzima colinesterază, responsabilă de descompunerea acetilcolinei.
3. **Colinoblocantele** blochează colinoreceptorii şi pierderea sensibilităţii faţă de acetilcolină.

5.2. Colinomimeticele (Parasimpatomimeticele)

Alcaloizii muscarina şi nicotina nu se utilizează în practica medicală, însă ei se folosesc pe larg în calitate de analizatori în farmacologia experimentală. Foarte rar se utilizează în clinică acetilcolina, care excită concomitent M- şi N-colinoreceptorii. Dimpotrivă, substituenţii vegetali şi sintetici ai muscarinei, nicotinei şi acetilcolinei, mai ales preparatele anticolinesterazice, prezintă interes practic semnificativ.

Clasificarea colinomimeticelor:

I. Cu acţiune directă

M-colinomimetice:
- clorhidrat de pilocarpină
- aceclidină
- cisoprid

N-colinomimetice:
- clorhidrat de lobelină (Lobesil)
- citizină (Cititon, Tabex)
- clorhidrat de anabazină (Gamibazină)

M-N- colinomimetice:
- acetilcolină
- carbacol

II. Cu acţiune indirectă

M-N- colinomimetice – remedii anticolinesterazice

A. Reversibile

a) uşor reversibile
- edrofoniu (Tenzilon[R])

b) moderat reversibile
- salicilat de ezerină
- bromhidrat de galantamină (Nivalină[R])
- bromură de piridostigmină (Calimină[R])
- distigmină (Ubretid[R])
- ambenoniu (Oxazil[R])
- aminostigmină
- amipiridină

c) inhibitoarele selective ale colinesterazei cerebrale
- donepezil (Arisept[R])
- rivastigmină (Exelon[R])

B. Ireversibile

a) medicamente
- paraoxon
- armină
- ecotiopat

a) substanțe organofosforice nemedicamentoase
- insecticide
- pesticide

b) substanțe organofosforice folosite cu scop militar
- zorin
- zoman

M-colinomimeticele. La administrarea acestor preparate în organism predomină efectele induse de stimularea nervilor parasimpatici. Mecanismul de acțiune este condiționat de excitarea selectivă a M-colinoreceptorilor neuronilor și celulelor organelor efectoare și țesuturilor (cordului, ochiului, musculaturii netede bronhiale și intestinale, glandelor exocrine inclusiv sudoripare). M-colinomimeticele imitează impulsația parasimpatică și afară de aceasta, stimulează glandele sudoripare (inervație simpatică).

Influența asupra ochiului. Excitarea M-colinoreceptorilor mușchiului constrictor al pupilei conduce la contracția lui și pupila se îngustează (mioză). Mioza și aplanarea irisului contribuie la deschiderea rețelei trabeculare Fontano situate la baza irisului și canalului Schlemm și scăderea tensiunii intraoculare. M-colinomimeticele cresc convergența cristalinului (până la maximum), provocând spasmul acomodației și fixarea vederii pentru aproape. Excitarea M-colinoreceptorilor mușchiului ciliar cauzează contracția lui și respectiv, relaxarea ligamentului Zinn – cristalinul capătă o formă mai bombată, ochiul și fixarea vederii pentru aproape.

Influența asupra cordului. M-colinomimeticele încetinesc (analogic efectului de excitare a ramurilor cardiace vagale) frecvența contracțiilor cardiace (bradicardie). Se inhibă conductibilitatea prin sistemul de conducere.

Influența asupra glandelor exocrine. Sporește secreția salivară, glandelor tractului gastrointestinal, glandelor bronșice, lacrimale, sudoripare.

Influența asupra musculaturii netede. M-colinomimeticele stimulează contracția musculaturii circulare a bronhiilor (tonusul crește până la bronhospasm), tractului gastrointestinal (sporește peristaltismul și viteza evacuării chimului alimentar), vezicii biliare și urinare, uterine, mușchiului constrictor al pupilei, iar tonusul sfincterelor tubului digestiv și vezicii urinare, dimpotrivă, scade.

Indicații. Glaucom (terapia simptomatică), uneori în atonia tubului digestiv, uterului, vezicii urinare, endarteriită.

Contraindicații. M-colinomimeticele nu se indică în caz de astm bronșic, dereglări ale conductibilității cardiace, afecțiuni organice grave ale cordului, sarcină, epilepsie, hiperkinezii, hemoragii din tractul gastrointestinal, procese inflamatorii în cavitatea abdominală până la intervenții chirurgicale.

Pilocarpina este un alcaloid din Pilocarpus jaborandi, cu acțiune predominant muscarinică la nivelul glandelor exocrine și al ochiului. Pilocarpina stimulează in-

tens secreţiile sudorală, salivară, bronşică. La nivelul ochiului, aplicat local, determină mioză, spasm de acomodaţie şi scăderea presiunii intraoculare. Pentru aceste acţiuni pilocarpina se utilizează în glaucom sub formă de picături oftalmice, unguente (gel), pelicule oftalmice.

În practica stomatologică pilocarpina (comprimate Salagen) în doză de 5 mg, oral sau injectat s.c., se poate folosi pentru creşterea secreţiei salivare în xerostomia apărută post radioterapic în regiunea capului sau cefei, în hipofuncţia glandelor salivare, posttonzilectomie, în neuroze, perioada climacterică, maladiile glandelor salivare etc.

Aceclidina prezintă substanţă colinomimetică, ce stimulează preponderent M-colinoreceptorii organismului. Îndeosebi, este exprimată capacitatea preparatului de a amplifica şi intensifica contracţiile intestinului, vezicii urinare, uterului. În practica chirurgicală şi obstetrico-ginecologică se utilizează în scopul prevenţiei şi înlăturării atoniei postoperatorii a musculaturii tubului digestiv şi vezicii urinare, în practica obstetrico-ginecologică – în caz de diminuare a tonusului şi subinvoluţiei uterului, pentru hemostază în perioada postoperatorie.

În practica oftalmologică pilocarpina şi aceclidina, afară de glaucom, de asemenea, se utilizează pentru îmbunătăţirea troficii oculare, în tromboza venei centrale retiniene, ocluzia acută a arterei retiniene, atrofia nervului optic, hemoragii în corpul vitros. Cu acest scop se utilizează preparatul combinat „Fotil" (componenţa: pilocarpină, timolol).

Compuşii de sinteză, asemănători structural cu acetilcolina, au stabilitate mai mare, deci acţiune de durată mai lungă şi efecte predominant muscarinice la nivelul musculaturii netede vasculare, digestive şi a vezicii urinare. Din acest grup fac parte: metacolina, folosită ca vasodilatator în afecţiuni vasospastice; betanecolul, utilizat ca vasodilatator şi stimulator al musculaturii netede digestive sau/şi a vezicii urinare în atonii digestive sau vezicale.

Betanecolul şi ***metacolina*** în administrare orală au fost propuse ca alternativă a pilocarpinei în tratamentul xerostomiei.

În intoxicaţia cu M-colinomimetice, de asemenea, cu ciuperci bureţi pestriţi (conţin muscarină) apare bradicardie pronunţată, bronhospasm, bronhoree, hipersalivaţie, mioză, spasmul acomodării, peristaltism dureros sporit (colice, diaree), sudoraţie abundentă, sunt posibile convulsii. Se înlătură toate aceste simptome cu M-colinolitice (atropină ş.a.).

N - colinomimeticele. Preparatele acestui grup excită N-colinoreceptorii zonei sinocarotidiene, ganglionii vegetativi şi altor structuri, în care sunt N_n-colinoreceptorii, în legătură cu particularităţile lor structurale, se deosebesc cu o sensibilitate mai mare decât N_m-colinoreceptorii, atât la acetilcolină, cât şi la acţiunea substanţelor N-colinomimetice. De aceea, cu toate că posedă un spectru larg de acţiune, efectele N-colinomimeticelor vor fi legate de acţiunea directă activatoare asupra N_n-colinoreceptorilor.

Reprezentant tipic al acestei grupe este nicotina, utilizarea căreia sub formă de fumat sau masticaţie a frunzelor de tutun este cunoscută foarte de mult. Acest viciu contribuie la evoluţia unui şir de boli grave ale sistemului cardiovascular, pulmoni-

lor, stomacului ş.a. Componenta principală a fumului de tutun este nicotina, toxicitatea căreia este foarte mare: 1-2 picături de alcaloid curat este suficient de a ucide omul. Afară de nicotină, la arderea tutunului se sublimă şi se inspiră cu fumul alte produse toxice şi iritante ale mucoasei: fenol, oxid de carbon, acid cianhidric, răşine etc. În componenţa fumului de tutun s-au depistat urme de poloniu radioactiv, care determină proprietăţile cancerigene ale tutunului.

Pasiunea pentru fumat este condiţionată de acţiunea farmacologică a nicotinei, adică de acele efecte, care sunt legate de influenţa excitantă a alcaloidului asupra N-colinoreceptorilor. Rolul principal în acţiunea nicotinei îl joacă şi excitarea N-colinoreceptorilor SNC, mai ales în scoarţa cerebrală, bulbul rahidian. Aceasta creează senzaţia subiectivă a oricărei creşteri a capacităţii de muncă, accentuării atenţiei. Parţial aceasta este legată cu stimularea medulosuprarenalelor şi sporirea eliberării de adrenalină. Ultima, de asemenea, excită centrele cerebrale, măreşte tensiunea arterială şi lucrul inimii. Influenţa nicotinei asupra funcţiei organelor interne poartă un caracter complex şi este condiţionată, afară de cele două mecanisme indicate, de excitarea simultană a ganglionilor simpatici şi parasimpatici, de iritarea hemoreceptorilor vasculari. Toate structurile enumerate conţin N-colinoreceptori. Excitarea hemoreceptorilor zonei sinocarotidiene provoacă eliberarea reflectorie a hormonului lobului posterior al hipofizei – vasopresina, care contractă vasele coronariene.

Fumatul îndelungat contribuie la evoluţia bolilor sistemului cardiovascular: boala hipertonică, angorul pectoral, ateroscleroza, endarterita obliterantă. Acţiunea iritantă a fumului de ţigară asupra bronhiilor şi parenchimului pulmonar determină bronşite cronice şi contribuie la apariţia pneumoniei interstiţiale, emfizemului şi cancerului bronhial. Frecvenţa acestor maladii la fumători este de câteva ori mai mare, decât la nefumători. Aceleaşi produse ale arderii incomplete a tutunului nimeresc cu saliva în stomac, provocând inflamaţie cronică a mucoasei, contribuie la dezvoltarea ulcerului gastric. Pericolul deosebit al nicotinismului constă în răspândirea foarte vastă a lui. Un rol important în apariţia şi susţinerea pasiunii pentru fumat joacă mecanismul reflector-condiţionat, de aceea lupta cu nicotinismul trebuie, mai întâi de toate, să includă lucrul educativ (explicativ), mai ales între adolescenţi, măsuri sportive, utilizarea hipnoterapiei, acupuncturii. Pentru tratamentul cazurilor mai grave, avansate de nicotinism au fost propuse preparatele tabex, lobesil, anabazină. Aceste preparate sunt N-colinomimetice, care în doze treptat micşorate substituie, iar apoi înlătură dependenţa fizică. În lipsa acţiunii asupra cauzei narcomaniei, aceste preparate uşurează lipsirea patologică de tutun a fumătorului. Aceste preparate sunt contraindicate (ca şi fumatul) bolnavilor cu patologie a sistemului cardiovascular, ateroscleroză, ulcer gastroduodenal.

În doze mici nicotina excită N-colinoreceptorii organelor, iar în doze mai mari îi blochează. La administrarea intravenoasă animalelor experimentale, nicotina în doze mici, provoacă un tablou tipic de activare progresivă a N-colinoreceptorilor.

Prin stimularea iniţială a ganglionilor parasimpatici, poate determina o hipotensiune de scurtă durată. Se instalează, însă, o hipertensiune produsă prin vasoconstricţie generalizată, ca urmare a stimulării ganglionilor simpatici, a eliberării de catecolamine din medulosuprarenale, a stimulării zonei sinocarotidiene, unei acţiuni

directe asupra musculaturii netede a vaselor, precum şi a unei acţiuni asupra centrilor vasomotori.

Asupra cordului mai frecvent produce bradicardie, ca rezultat al stimulării ganglionilor parasimpatici şi a centrului vagal cardioinhibitor. Uneori poate apare totuşi tahicardie, prin mecanism indirect sau stimularea directă a cordului.

Efectele asupra respiraţiei constau într-o apnee, urmată de polipnee, produsă prin stimularea hemoreceptorilor sinocarotidieni şi a centrului respirator bulbar.

Secreţiile exocrine sunt, de asemenea, stimulate în prima fază, apoi în faza a doua – inhibate. Nicotina produce mioză în prima fază, iar în a doua – midriază. Pe joncţiunea neuromusculară nicotina exercită efecte stimulatoare, manifestate prin apariţia de fasciculaţii, uşurând transmiterea impulsurilor, apoi în doze mari – inhibiţie.

Efectele nervos-centrale ale nicotinei sunt variate, în funcţie de doză. Pe lângă excitarea centrilor vagali bulbari, nicotina determină excitarea centrului vomei şi stimularea regiunii supraoptice din hipotalamus, cu eliberarea de hormon antidiuretic. Dozele mai mari determină tremor, asemănător bolii lui Parkinson. Creşterea dozelor duce la apariţia unor convulsii clonico-tonice.

La repetarea dozelor de nicotină, atât efectele periferice vegetative, cât şi cele centrale, se reduc în intensitate, iar la administrarea unei doze mai mari se produce blocarea tuturor structurilor pe care nicotina le-a stimulat în prima fază. Astfel, se instalează o vasodilataţie şi colaps, apare tahicardie (blocarea ganglionilor parasimpatici), se produce o paralizie a musculaturii striate, paralizia centrului respirator şi oprirea respiraţiei.

Importanţa medicală a N-colinomimeticelor este foarte limitată. Practic se utilizează capacitatea lor de a excita hemoreceptorii vasculari, în primul rând a sinusurilor sinocarotidiene şi pe această cale să stimuleze reflector lucrul centrului respirator. Prin urmare, aceste preparate alcătuiesc grupa analepticelor respiratorii, cu acţiune reflectoric. Efectul lor stimulant este destul de puternic, însă de durată scurtă (2-5 min la administrarea intravenoasă). Când activitatea centrului respirator este inhibată de barbiturice, morfină şi analogii ei etc., sensibilitatea lui la CO_2 brusc scade. Astfel, păstrarea excitabilităţii reflectorii a centrului respirator (deşi scăzută) în intoxicaţii, permite de a folosi N-colinomimeticele pentru combaterea inhibării periculoase a respiraţiei.

Este important de menţionat, că la administrarea intravenoasă a N-colinomimeticelor, funcţia centrului respirator se activează cu doze mici de preparate, pe când la administrarea subcutanată sau intramusculară a unei doze eficiente, este necesar de a o mări de 10 – 20 şi mai multe ori. În aceste condiţii se observă deosebiri individuale între preparate. Lobelina şi cititonul pătrund uşor în SNC. Excitând N-colinoreceptorii acestuia, ele la majorarea dozelor manifestă un şir de reacţii adverse (vomă, convulsii, activarea centrului vagal cu posibilitatea stopului cardiac etc.). Aceste două preparate se pot ingera numai în doze minime, prin urmare, intravenos.

Indicaţiile pentru administrarea N-colinomimeticelor:

1. Inhibarea respiraţiei în intoxicaţiile cu barbiturice, analgezice opiacee, monoxid de carbon ş.a., stopul reflector al respiraţiei în operaţii, tulburările

respirației în caz de înec, traume etc. Se administrează intravenos lent câte 0,2 – 0,5 ml soluție 1% de lobelină sau cititon (0,15% soluție a alcaloidului citizinei), la necesitate cititonul se poate administra repetat, cu intervale de 15 – 20 min.

La prezența unor tulburări ale respirației externe, trebuie de avut în vedere, că ventilarea artificială a pulmonilor cu cea mai simplă aparatură, întotdeauna este mai sigură și eficientă decât orice analeptic respirator. Ultimele se pot folosi numai în acele cazuri, când respirația asistată este imposibil de efectuat.

2. Pentru ușurarea dezobișnuirii de la fumat. Se indică după schemă (cu descreșterea treptată a dozei) următoarele preparate: anabazină sub formă de comprimate (intern sau sublingual), pelicule bucale sau gume masticabile „gamibazină"; comprimate „tabex" (conțin alcaloidul citizină) și „lobesil" (conțin alcaloidul lobelina). Durata unei cure de tratament alcătuiește 20 – 25 zile.

Stimulatoarele M- și N-colinoreceptorilor. *Acetilcolina* este produsă permanent în organism. Prezintă un ester al colinei și acidului acetic. În calitate de preparat medicamentos practic nu se folosește. Uneori se administrează cu scop de vasodilatator în spasmul vaselor periferice (se injectează în artera femurală în endarteriita obliterantă).

Carbacolina după structura chimică și proprietățile farmacologice este similară acetilcolinei. Totodată, manifestă potență mai mare și acțiune mai îndelungată, deoarece nu este hidrolizată de colinesterază. Stabilitatea preparatului permite administrarea lui nu numai pe cale parenterală, dar și perorală.

5.3. Anticolinesterazicele

Mecanismul de acțiune. Reieșind din denumire, mecanismul de acțiune al preparatelor în cauză constă în blocarea colinesterazei – enzimă implicată în descompunerea acetilcolinei. Ca urmare, mediatorul acetilcolina se acumulează în sinapsele colinergice. Unele substanțe provoacă inhibiția tranzitorie, reversibilă a activității enzimei. Efectul lor este relativ de scurtă durată și după sistarea interacțiunii lor cu enzima, activitatea acesteia se restabilește. Alte substanțe formează cu enzima un complex stabil. În acest caz activitatea enzimei se readuce la „normă", doar cu condiția utilizării reactivatorilor specifici. Procesul obișnuit de hidroliză a acetilcolinei va reîncepe numai la sinteza unei colinesteraze noi.

Din aceste considerente, anticolinesterazicele se divizează în:

- *anticolinesterazice reversibile*: fizostigmina, galantamina, neostigmina metilsulfat (Prozerina[R]), ambenoniu clorură (Oxazilul[R]), piridostigmina bromură (Calimina[R]) etc.
- *anticolinesterazice ireversibile*: armina, fosfacol.

Efectele preparatelor anticolinesterazice sunt similare cu cele provocate de acetilcolină și substanțele colinomimetice. Pentru majoritatea preparatelor anticolinesterazice este caracteristică predominarea proprietăților M-colinomimetice (bradicardie, creșterea tonusului musculaturii bronșice, mioză, intensificarea secreției

glandelor bronşice, salivare, sudoripare, gastrice, sporirea tonusului şi peristaltismului intestinal etc.). Pentru un număr redus de preparate este caracteristică prevalarea efectelor N-colinomimetice (excitarea SNC, intensificarea activităţii musculare până la convulsii, hipertensiune arterială bruscă).

Indicaţii:

1. Tratamentul sechelelor poliomielitei, ictusului, consecinţelor tulburării circulaţiei cerebrale, traumelor, paraliziei cerebrale la copii, neuritelor, polineuritelor, parezelor.
2. Miastenie. În această maladie gravă, caracterizată prin slăbiciune musculară progresivă, indusă de dereglarea transmisiei impulsurilor în sinapsele neuromusculare, substanţele anticolinesterazice exercită efect simptomatic, restabilind activitatea musculară. Paralizii ale musculaturii striate. În aceste cazuri preferinţă au preparatele care pătrund dificil în SNC – neostigmină, peridostigmină, ambenoniu şi distigmina.
3. Glaucom cu unghi închis. Efectul simptomatic benefic este asigurat de utilizarea topică a substanţelor anticolinesterazice în sau fără asociere cu M-colinomimeticele (fiziostigmină în colir 0,25 – 1%, armină 0,01%).
4. Sechelele miorelaxării după administrarea curarizantelor antidepolarizante în anesteziologie. Preparatul de elecţie se consideră neostigmina.
5. Atonie intestinală (mai ales după intervenţii chirurgicale în cavitatea abdominală) şi atonia căilor urinare. Preparatul de elecţie – neostigmina. Pentru tratamentul îndelungat în aceste cazuri este preferabilă utilizarea preparatului cu durată lungă de acţiune – distigmina (Ubretid[R]) intramuscular sau intern, o dată în zi sau în 2-3 zile.
6. În practica stomatologică anticolinesterazicele se folosesc în xerostamie, neuritele nervului facial (galantamină, neostigmină).

Efecte adverse. Bradicardie, scăderea tensiunii arteriale.

Contraindicaţii. Angor pectoral, astm bronşic, dereglarea conductibilităţii cardiace, epilepsie, boala Parkinson.

Anticolinesterazicele reversibile

Fizostigmina. Prototipul substanţelor anticolinesterazice reversibile, fizostigmina este un alcaloid extras din seminţele de Physostigma venenosum. În glaucom fizostigmina salicilat manifestă o potenţă mai mare, decât pilocarpina. Fizostigmina rareori se administrează parenteral, din cauza toxicităţii pronunţate.

Galantamina este un anticolinesterazic natural, extras din Galanthus woronwil. Facilitează transmisia excitaţiei şi conductibilitatea neuromusculară. Administrată în sacul conjunctival, galantamina produce hiperemie şi edem conjunctival tranzitorii. Galantamina bromhidrat poate fi utilizată în tratamentul miasteniei, distrofiei musculare progresive, dereglărilor senzitive şi motorii cauzate de neurite, polineurite, radiculite; în sechelele induse de dereglările circulaţiei cerebrale, în reconvalescenţa după poliomielită acută, în tratamentul paraliziei cerebrale infantile, ileusului paralitic şi atoniei căilor urinare.

Neostigmina metilsulfat este o substanţă anticolinesterazică sintetică. Manifestă activitate anticolinesterazică pronunţată. După efectele periferice este similară

fizostogminei și galantaminei. Prozerina se folosește în calitate de antagonist al curarizantelor antidepolarizante. Uneori se utilizează în caz de insuficiență a contracțiilor uterine.

Piridostigmina bromură (***Calimina***[R]) ameliorează transmisia neuromusculară, amplifică motilitatea tubului digestiv, sporește tonusul vezicii urinare, a bronhiilor. Provoacă bradicardie.

Anticolinesterazicele ireversibile

Reprezentanții acestei clase sunt compușii organofosforici (COP). Se utilizează doar în tratamentul topic al glaucomului, ca urmare a toxicității lor pronunțate.

Simptomatologia intoxicației cu compuși organofosforici: mioză, transpirație, sialoree, hipersecreția glandelor bronșice, bronhospasm, bradicardie, ulterior tahicardie, creșterea tensiunii arteriale, agitație psihomotorie, anorexie, greață, vomă, crampe abdominale, diaree; în cazurile grave pot surveni: fasciculații musculare și contracturi involuntare, convulsii; excitabilitatea alternată de inhibiție, scăderea tensiunii arteriale, dezvoltarea stării comatoase. Cauza primară a morții este insuficiența respiratorie prin edem pulmonar acut și paralizia mușchilor intercostali și diafragmali, la care se asociază insuficiența.

Măsurile generale care se impun în cazul intoxicației acute, includ:

- decontaminarea (scoaterea celui ce s-a intoxicat din mediul unde a avut loc accidentul și aplicarea măștii de gaze, dacă atmosfera rămâne contaminată – scoaterea hainelor, spălarea abundentă a pielii și mucoaselor cu soluție 3 – 5% de hidrocarbonat de sodiu, spălătură gastrică, remedii adsorbante și clisme sifon);
- diureză forțată;
- administrarea intravenoasă a M-colinoblocantelor (atropina sulfat), reactivatorilor colinesterazei;
- în cazurile grave – hemosorbție, hemodializă și dializă peritoneală.

Reactivatorii de colinesteraze

Reactivatorii de colinesteraze pot fi utilizați pentru profilaxia și tratamentul intoxicațiilor acute cu compuși organofosforici (insecticide, substanțe organofosforice etc.). A accelera reactivarea colinesterazei s-a reușit cu ajutorul substanțelor care conțin grupul –N=N–OH. Mecanismul restabilirii activității enzimatice a colinesterazei constă în legarea agentului reactivant cu rămășița COP și ruperea ultimei de la enzimă. Enzima intoxicată poate „îmbătrâni" foarte rapid și atunci nu se reactivează, de aceea, utilizarea reactivatorilor trebuie să se înfăptuiască cât mai timpuriu.

Utilizările acetilcolinomimeticelor în stomatologie

Este cunoscut faptul că secreția salivară este stimulată prin activarea verigii parasimpatice și inhibată prin stimulare simpatică, așa cum se poate exemplifica prin uscăciunea gurii în stările de anxietate acută. În plus, secreția salivară poate fi diminuată ca rezultat al deshidratării (cauzată de administrarea unor *diuretice* puter-

nice), sau în boli ale glandelor salivare (sindromul Sjögren), la vârstnici, precum şi la bolnavii trataţi cu unele anticanceroase sau supuşi radioterapiei (când sunt iradiate glandele salivare). De asemenea, xerostomia (uscăciunea gurii) este un efect advers comun al medicaţiei cu efecte anticolinergice (*atropina* şi analogii săi, *antidepresive triciclice*, *fenotiazine*, *antihistaminice*) şi al *simpatomimeticelor* (*efedrină*, *decongestionante*, *bronhodilatatoare*, *amfetamine*).

Cu excepţia disconfortului cauzat de xerostomie, pot să apară complicaţii (stomatopirosis, ulcere orale, malnutriţie, scădere în greutate, candidoză orală şi recrudescenţă a cariilor dentare, boală parodontală, tulburări de somn, alterări ale simţului gustativ).

Medicamentele care cresc secreţia salivară (*sialogoge*) pot fi utilizate în bolile glandelor salivare, când este redusă cantitatea de ţesut funcţional. Cele mai eficace sunt *anticolinesterazicele* uzuale (*fizostigmina* şi analogii săi), dar ele au dezavantajul că intensifică activitatea tuturor organelor care beneficiază de inervaţia colinergică, producând numeroase efecte adverse.

Se poate recomanda *pilocarpina*, ca *colinomimetic direct* cu acţiune predominantă asupra glandelor salivare, precum şi asupra altor glande exocrine. O doză de 5 mg de *pilocarpina* creşte semnificativ secreţia glandelor parotide, submandibulare şi sublinguale, efectul fiind maxim după 30 minute şi menţinându-se aproximativ 3 ore. Sunt preferate preparatele retard, care eliberează lent *pilocarpina*, iar efectul sialogog are durată mai mare. Sub formă de tablete (*Salagen*®), este curent indicată în tratamentul xerostomiei generate de iradieri în zona capului sau nasului. O doză de 5 mg de două ori/zi, administrată oral, determină ameliorarea simptomelor sindromului Sjögren, concomitent cu creşterea secreţiei salivare, oculare etc., cu dispariţia disconfortului oral, a necesităţii de ingerare de lichide în timpul nopţii. Ca urmare, pacientul nu mai acuză tulburări de somn şi disfonie.

Carbacolul şi *betanecolul*, administrate oral, au fost propuse ca alternativă a *pilocarpinei* în tratamentul xerostomiei din sindromul Sjögren, deoarece are efect diaforetic mai redus.

Cevimelina (*Evoxac*®) este agonist pe receptorii M_3 prezenţi în glandele salivare şi lacrimale, având efecte sialogoge mai prelungite.

5.4. Colinoblocantele
(parasimpatoliticele, acetilcolinoliticele)

Parasimpatoliticele sunt substanţe care antagonizează efectele acetilcolinei şi colinomimeticelor în funcţie de receptorii asupra cărora acţionează, deosebind două subclase: muscarinocolinoliticele şi nicotinocolinoliticele.

Muscarinoliticele

Muscarinoliticele sunt substanţe cu afinitate pentru receptorii muscarinici, dar lipsite de activitate intrinsecă, acţiunea lor fiind, ca urmare, de tip blocant la nivelul acestei categorii de receptori.

Clasificarea M-colinoblocantelor.

a) În funcție de origine:

- Naturale: atropină, scopolamină (hiosciamina, „Scopoderm TTS"), platifilină, ciclopentolat, tinctură și extract de Belladonnae.
- De sinteză: homatropină, platifilină, metociniu, tropicamidă, propantelină, fubromegan.

b) În funcție de selectivitate:

- Selective (M_1): pirenzepină, telenzepină.
- Selective (M_2): oxitropiu, ipratropiu, tiotropiu.
- Neselective: restul anticolinergicelor.

c) În funcție de acțiunea terapeutică:

- Midriatică: homatropină, tropicamidă, ciclopentolat.
- Antispastică - digestivă: platifilină, metociniu, butilscopolamină, metilscopolamină, propantelină, atropină.
- Antiulceroasă: pirenzepină, telenzepină.
- Antiastmatică: ipratropiu, oxitropiu, troventol, tiotropiu.
- Antispastice urinare: tolterodin, emepronium, clorură de tospiu, propivarină.

d) În funcție de structura chimică:

- Derivații de amoniu cuaternar: homatropină, butilscopolamină, propantelină, emepronium, ipratropium, oxitropium, tiotropium, metociniu etc.
- Amine terțiare: tropicamidă, ciclopentolat, atropină, scopolamină, pirenzepină, telenzepină, promverină, tolterodin etc.

Mecanismul de acțiune. Reprezentanții acestei clase blochează interacțiunea acetilcolinei cu receptorii muscarinici și anulează apariția efectelor specifice la nivelul tuturor structurilor colinergice care prezintă acest tip de receptori.

Reprezentantul principal al M-colinoblocantelor prezintă *atropina*, alcaloid din *Atropa Belladonna, Hyoscimus niger, Datura stramonium*. Preparatul se absoarbe rapid la nivelul tubului digestiv și mucoaselor. Peste 24 de ore se elimină cu urina circa 50% din preparatul administrat, o parte se secretă în laptele matern și salivă. Penetrează bariera hematoencefalică.

Acțiunea atropinei și a preparatelor similare sunt contraopuse efectelor colinomimeticelor.

Fiind utilizată topic la nivelul ochilor, atropina poate produce midriază în decurs de 5-7 zile ca urmare a blocării receptorilor muscarinici de la nivelul fibrelor circulare ale irisului. Întrucât drenarea umorii apoase din camera anterioară a ochiului în acest caz devine dificilă, tensiunea intraoculară poate crește (preponderent în glaucom!). De asemenea, atropina relaxează mușchiul ciliar și fixează cristalinul pentru vederea la distanță, ca urmare obiectele apropiate devin neclare și micșorate (paralizia acomodației).

Acțiunile farmacodinamice ale atropinei:

1. Reduce secreția glandelor salivare, cantitatea totală de suc gastric și activitatea lui digestivă.
2. Inhibă funcția secretorie a glandelor bronșice și mărește viscozitatea secretului bronșic. În doze mici inhibă secreția glandelor sudoripare și diminuează termoliza.

3. Relaxează musculatura netedă a bronhiilor şi bronhiolilor, însă după activitatea bronhodilatatoare în caz de bronhospasm cedează adrenalinei, scade secreţiile traheo-bronşice.
4. M-colinoblocantele reduc tonusul, peristaltismul şi secreţiile digestive. Anihilează acţiunea colinomimeticelor şi efectul spasmogen al morfinei asupra intestinului subţire şi gros.
5. Exercită acţiune spasmolitică la nivelul musculaturii căilor biliare şi vezicii biliare. În doze terapeutice atropina reduce tonusul vezicii urinare, însă sporeşte tonusul sfincterului, fapt ce induce retenţia urinei.
6. Acţiunea atropinei la nivelul sistemului cardiovascular este mai pronunţată în cazul tonusului mărit al nervului vag. Preparatul reduce influenţa vagală, parasimpatică asupra miocardului. Dozele mici sub 0,25 mg, determină bradicardie tranzitorie, în timp ce, în mod normal, apare tahicardie (efect cronotrop pozitiv, prin blocarea tonusului parasimpatic, predominant la nivel cardiac). Atropina stimulează conducerea şi scurtează durata perioadei de refractare la nivelul joncţiunii atrioventriculare (efect dromotrop pozitiv). Creşte necesitatea miocardului în oxigen. Astfel survine riscul aritmiilor.
7. Nu modifică tensiunea arterială (TA), însă în doze terapeutice anihilează hipotensiunea arterială, indusă de colinomimetice. În doze toxice inhibă centrul vasomotor şi provoacă dilatarea acută a vaselor cutanate (hiperemia atropinică a pielii feţei), ce contribuie la scăderea TA.
8. Traversează bariera hematoencefalică. Efecte asupra SNC: atropina are efecte favorabile în boala Parkinson (suprimă o serie de manifestări extrapiramidale). La doze toxice atropina realizează iniţial efecte stimulatorii (agitaţie, iritabilitate, dezorientare, halucinaţii, delir, stimularea centrului respirator), apoi efecte deprimante (insuficienţă respiratorie şi circulatorie).
9. Reduce tulburările vestibulare ce apar după intervenţii chirurgicale pe urechea internă, în răul de legănare (cinetoze).

Indicaţii:

1. Afecţiuni oculare: în scopuri diagnostice, pentru examenul fundului de ochi şi în scop terapeutic, pentru tratamentul afecţiunilor oculare inflamatorii acute (iridociclitelor) şi pentru alegerea ochelarilor sau a lentilelor de corecţie.
2. Patologie digestivă: în tratamentul complex al bolii ulceroase a stomacului, duodenului şi gastritelor hiperacide (efect antisecretor).
3. Afecţiuni respiratorii: în bronhospasmul, generat de hipertonusul nervului vag. Este mai puţin eficient în caz de astm bronşic, în patogenia căruia un rol de frunte îi aparţine histaminei.
4. Ca premedicaţie în anesteziologie (pentru prevenţia bronho- şi laringospasmului, inhibarea secreţiei glandelor salivare şi bronşice) şi pentru profilaxia reflexului vago-vagal şi stopului cardiac în caz de intubaţie.
5. În tratamentul colicelor hepatice, renale, intestinale.
6. În intoxicaţia cu morfină şi ca antidot specific în supradozarea colinomimeticelor şi preparatelor anticolinesterazice.

7. Profilaxia bradicardiei sinusale, bloc atrioventricular, asistolie pe fond de predominanță vagală.
8. Reducerea frecvenței micțiunilor în caz de cistite și de enurezis nocturn la copiii de până la 5 ani.
9. La efectuarea investigațiilor radiologice ale organelor tractului gastrointestinal.
10. În tratamentul parkinsonismului și profilaxia răului de mare și de avion.
11. În tratamentul schizofreniei.
12. Uneori în transpirație patologică.

Manifestarea intoxicației cu alcaloizii grupei atropinei și cu plantele ce le conțin: tahicardie, tahipnee, hiperpirexie, stimulare marcată a SNC (agitație, confuzie, reacții psihotice de tip paranoic, halucinații, delir, convulsii), tegumentele uscate și hiperemiate, xerostomie, retenția urinei, atonie intestinală. În intoxicația severă, stimularea centrală este urmată de deprimare cu comă, insuficiență respiratorie și circulatorie.

Medicamentele de elecție în intoxicația cu atropină sunt fizostigmina și neostigmina, care antagonizează atât efectele centrale, cât și cele periferice.

Atropina se folosește ca atare – sulfat de atropină, sau sub formă de preparate oficinale de beladonă: pulbere de beladonă, tinctură de beladonă, extract de beladonă.

Dozele terapeutice de atropină pot produce *efecte adverse*, ca: uscăciunea gurii (utilă în stomatologie), fotofobie și cefalee, tulburări de vedere, constipație, retenție de urină.

Contraindicații: glaucom, stenoza pilorică organică, spasme esofagiene, esofagită de reflux, ileus paralitic, adenom de prostată, tahiaritmii supraventriculare. Chinidina, fenotiazinele, antidepresivele triciclice, antihistaminicele și amantadina, administrate asociat atropinei, cresc riscul reacțiilor adverse.

Scopolamina (Hiosciamina®) – este un alcaloid extras din Hyosciamus niger, înrudit cu atropina. Asemenea atropinei, exercită acțiune colinolitică centrală și periferică. Spre deosebire de atropină provoacă efect sedativ și hipnotic. Intră în componența comprimatelor „Aeron" eficiente în prevenirea răului de mișcare. Se indică pentru combaterea diverselor colici.

Platifilina este un alcaloid izolat din Senecio plathyphyllus. După activitatea M-colinoblocantă cedează atropinei. Asupra SNC exercită efect sedativ, iar la nivelul organelor periferice – efect spasmolitic pronunțat. Provoacă midriază pe o durată mai scurtă (5-6 ore), decât atropina. Se utilizează, de regulă, în stările spastice ale musculaturii netede a organelor și vaselor.

Colinoliticele de sinteză includ structuri aminice terțiare (homatropina, eucatropina, tropicamida, oxifenciclimina ș.a.), derivați cuaternari de amoniu (metilscopolamina, butilscopolamina, oxifenoniu, propantelina, metantelina, ipratropium, oxitropium, tiotropium).

Antagoniștii selectivi ai receptorilor muscarinici M_1 (pirenzepina, telenzepina) au acțiune similară atropinei, dar cu durată mai mare.

Butilscopolamina, oxifenoniul, oxifenciclimina, propantelina, metantelina

sunt utilizate ca antispastice şi antisecretorii în patologia digestivă (ulcer, boala de reflux esofagian, gastrite hiperacide, spasme digestive).

Bromura de ipratropiu şi *oxitropiu* sunt folosite în tratamentul bronhospasmului.

Homatropina, eucatropina şi tropicamida sunt utilizate sub formă de colir în oftalmologie, deoarece au efect midriatic cu durată scurtă (câteva ore), comparativ cu atropina (la care efectul midriatic persistă 2-3 zile).

Antagoniştii muscarinici selectivi (pirenzepina, telenzepina) au acţiune blocantă selectivă asupra receptorilor muscarinici M_1 la nivelul ganglionar şi nu influenţează celelalte subcategorii de receptori, motiv pentru care prezintă mult mai rar efecte adverse de tip atropinic (uscăciunea gurii, constipaţie, tulburări de vedere etc.). Nu determină nici un fel de efecte asupra SNC, pentru că nu străbat bariera hematoencefalică. Sunt utilizaţi în patologia digestivă.

Adifenina (Spasmolitina[R]) manifestă activitate M-colinoblocantă (atropinică) periferică. Concomitent cu acţiunea spasmolitică exercită efect anestezic local. Se utilizează în stările spastice ale organelor tractului gastrointestinal, angor pectoral, endarteriită, neuralgii, radiculite. Spasmolitina este contraindicată persoanelor, profesia cărora necesită reacţie fizică şi psihică rapidă.

Metocinium iodură (Metacina[R]) – preparat colinolitic periferic selectiv. Acţiunea periferică este mai potenţată, decât a atropinei. Din aceste considerente, metacina se administrează în caz de bronhospasm, pentru premedicaţie, naştere prematură şi alte indicaţii caracteristice atropinei. Nu influenţează asupra SNC.

Industria farmaceutică produce un şir de preparate combinate: comprimate Becarbon[R] (componenţa: extract de beladonă, hidrocarbonat de sodiu), comprimate Besalol[R] (componenţa: extract de beladonă, fenilsalicilat), comprimate Bepasal[R] (componenţa: extract de beladonă, fenilsalicilat, clorhidrat de papaverină), comprimate Belalgin[R] (componenţa: extract de beladonă, metamisol sodic, benzocaină, hidrocarbonat de sodiu), comprimate Belastezin[R] (componenţa: extract de beladonă, benzocaină), comprimate Belataminal[R], Belaspon[R] (componenţa: suma alcaloizilor de beladonă, ergotamină, fenobarbital); supozitoare Betiol[R] (componenţa: extract de beladonă, ihtiol), supozitoare Anuzol[R] (componenţa: extract de beladonă, xeroform, sulfat de zinc); drage Beloid[R] (componenţa: suma alcaloizilor de beladonă, ergotoxină, butobarbital), drage Solutan[R] (componenţa: radobelin – alcaloid de rădăcină de efedrină, procaină, iodură de sodiu ş.a.); comprimate Palufin[R] (componenţa: platifilină hidrotartrat, papaverină, teobromină, fenobarbital) etc.

Utilizări ale muscarinocolinoliticelor în stomatologie

Scopul utilizării *substanţelor muscarincolinolitice* în medicina dentară este scăderea fluxului salivar în cazul unor intervenţii chirurgicale stomatologice. Se folosesc şi ca medicaţie preanestezică (pentru a scădea secreţia glandelor bronşice şi a riscului de laringo- şi bronhospasm în cursul inducţiei anestezice).

Atropina se administrează cu 1-2 ore înaintea intervenţiei stomatologice, în doză de 0,3-0,5 mg oral sau 0,01 mg/kg corp injectabil i.v. În această situaţie, pacientul trebuie prevenit asupra riscului de apariţie a unora dintre efectele adverse

(uscăciunea gurii, tulburări de vedere, înroşirea pielii, senzaţie de căldură). Atropina mai este folosită pentru a reduce secreţia salivară în intoxicaţia cu metale grele şi în parkinsonism.

Scopolamina se recomandă în special în preanestezie, doza uzuală fiind de 0,3-0,6 mg injectabil i.v., cu 30-60 de minute înaintea intervenţiei, pentru reducerea hipersecreţiei bronşice şi a laringospasmului. Suplimentar, previne şi deprimarea vagală reflexă indusă de unele substanţe utilizate în anestezia generală.

Anticolinergicele de sinteză utile în stomatologie sunt *propantelina* şi *glicopirolatul*. *Propantelina* se administrează oral, în doză de 7,5-15 mg, cu 30-45 de minute înainte de intervenţia chirurgicală (produce mai puţine efecte adverse de tip atropinic); *glicopirolatul* se administrează oral, în doză de 1-2 mg cu 30-45 de minute înaintea intervenţiei, pentru reducerea secreţiei salivare.

N-colinoblocantele (Nicotinoliticele)

N-colinoblocantele (Nicotinoliticele) prezintă substanţe medicamentoase, care antagonizează efectele acetilcolinei la nivelul structurilor morfofuncţionale dotate cu receptori nicotinici. N-colinoreceptorii se localizează în ganglionii vegetativi ai sistemului nervos, ţesutul cromafin al suprarenalelor, glomerulul carotidian, SNC şi joncţiunea neuromusculară. În funcţie de afinitatea pentru aceste structuri, medicamentele din această clasă sunt grupate în:

- **blocante ganglionare (ganglioblocante, ganglioplegice).** Blochează receptorii nicotinici postsinaptici ai ganglionilor vegetativi şi antagonizează activitatea colinergică;
- **blocante neuromusculare (curarizante, miorelaxante).** Include o serie de compuşi, care interacţionează cu receptorii nicotinici (N_n) postsinaptici de la nivelul joncţiunii neuro-musculare, interferând mediaţie colinergică şi producând paralizia musculaturii striate.

Blocantele ganglionare (ganglioblocante, ganglioplegice)

Clasificarea după structura chimică:

1. *Compuşii bis-cuaternari de amoniu*: hexametoniu (Benzohexoniuv), azametoniu (Pentamină^R^), trepirium (Higroniu^R^), trimetidiniu (Camfoniu^R^), dimecolină. Preparatele enumărate se absorb rău în tubul digestiv, sunt active la administrarea parenterală.
2. *Aminele terţiare:* pempidină (Pirilenă^R^), pahicarpină, temechină. Se absorb rapid din tubul digestiv, sunt ineficiente în administrarea parenterală.
3. *Derivaţii sulfonici*: trimetafan.

Clasificarea după durata de acţiune

1. *Preparatele cu durată lungă de acţiune (6-10 ore şi mai mult)*: pempidină (Pirilen^R^).
2. *Preparatele cu durată medie de acţiune (4-6 ore)*: hexametoniu (Benzohexoniu^R^), azametoniu (Pentamină^R^).
3. *Preparatele cu durată scurtă de acţiune (10 – 15 min)*: trepirium (Higroniu^R^).

Mecanismul de acțiune. După structura chimică ganglioblocantele amintesc acetilcolina. Ca rezultat al antagonismului competitiv cu acetilcolina pentru N-colinoreceptorii ganglionilor neuronali, preparatele nominalizate blochează acești receptori și întrerup mediația la nivelul ganglionilor vegetativi. Acțiunea blocantă a ganglioplegicelor se răspândește și la nivelul N-colinoreceptorilor glomerulelor carotidiene, suprarenalelor, SNC, însă într-o măsură mult mai mică, decât la nivelul ganglionilor.

Blocarea ganglionilor nervilor simpatici vasoconstrictori duce la dilatarea vaselor arteriale și venoase și scăderea tensiunii arteriale. Ultima este favorizată și de faptul, că preparatele blochează și N-colinoreceptorii medulosuprarenalelor, diminuând astfel secreția adrenalinei și reducând concentrația ei în sânge.

Substanțele ganglioblocante întrerup mediația excitației și prin ganglionii parasimpatici, fapt ce provoacă efecte farmacologice similare efectelor M-colinoblocantelor. În caz de blocare a ganglionilor nervului vag, preparatele reduc secreția de suc gastric, atenuează motilitatea și tonusul organelor tractului gastrointestinal, exercită efect bronhodilatator și spasmolitic, normalizează trofica alterată a țesuturilor. Alte efecte: retenție de urină, cicloplegie, midriază, reducerea secreției sudorale.

Utilizări terapeutice:

1. Datorită acțiunii hipotensive, ganglioplegicele se utilizează:

a) în tratamentul hipertensiunii arteriale maligne, de regulă, în asociere cu alte preparate antihipertensive și pentru jugularea puseului hipertonic;

b) pentru realizarea hipotensiunii arteriale dirijate și limitarea sângerărilor în intervenții chirurgicale (neurochirurgie, chirurgie cardiovasculară);

c) în tratamentul edemului pulmonar acut, deoarece preparatele reduc gradul de umplere cu sânge a vaselor din circuitul mic, presiunea din capilarele pulmonare și sarcina asupra ventriculului stâng.

2. Pentru micșorarea spasmului vaselor periferice în endarteriită.

3. În tratamentul complex al ulcerului gastric și colitei spastice.

4. Anevrismul disecat de aortă.

Dezavantajul esențial al ganglioblocantelor prezintă răspândirea acțiunii lor asupra transmisiei impulsurilor la nivelul tuturor ganglionilor vegetativi și, în acest context, tulburarea reglării nervoase obișnuite a organelor și țesuturilor.

Efecte adverse. Tahicardie, paralizia acomodației și midriază, xerostomie, atonie intestinală și constipații, atonia vezicii urinare cu retenții de urină, colaps ortostatic, vertij, somnolență.

Hexametoniul (Benzohexoniu®) manifestă acțiune ganglioblocantă pronunțată, provoacă dilatarea exprimată a arterelor de calibru mic, capilarelor. La administrarea intravenoasă tensiunea arterială scade după 2-5 min de la administrare, iar efectul persistă mai mult de 3 ore. Până la 90% din preparat se elimină din organism cu urina deja în primele zile. Nu penetrează barierele hematoencefalică și placentară. Ca urmare a depozitării sângelui în vasele extremităților inferioare scade presiunea în circuitul mic. Micșorează debitul sistolic și cardiac datorită micșorării reîntoarcerii venoase a sângelui spre cord, reduce rezistența vasculară periferică. Scade rapid

masa sângelui circulant şi în primele 2 ore de la administrarea preparatului induce hipotensiunea ortostatică.

Bromură de azametoniu (Pentamina[R]) se aseamănă după proprietăţile farmacologice cu benzohexoniul, dar are potenţă mai mică şi durată mai scurtă de acţiune decât acesta. Se indică în toate utilizările terapeutice ale ganglioblocantelor, precum şi în spasmul căilor biliare şi colicele renale.

Iodură de trepiriu (Higroniu[R]) exercită acţiune ganglioblocantă de scurtă durată, deoarece se distruge rapid. Se utilizează în anesteziologie pentru hipotensiune dirijată, iar în administrarea intravenoasă - în crizele hipertensive.

Pempidina (Pirilena[R]) este similară după activitate cu benzohexoniul, fiind în acelaşi timp mai puţin toxică şi exercitând acţiune mai durabilă (6-10 ore) decât acesta. Penetrează bariera hematoencefalică. Este utilizată la tratarea bolnavilor senili cu ateroscleroză coronariană şi cerebrală.

M-, N-colinoblocantele

M-, N- colinoblocantele includ următoarele grupe:

- M-, N-colinolitice cu acţiune periferică: adifenină clorhidrat;
- M-, N-colinolitice cu acţiune centrală: trihexifenidil, ridinol, dietazină, benactizină, prociclidină;
- M-, N-colinolitice cu acţiune mixtă: aprofen.

Multe preparate penetrează bariera hematoencefalică şi manifestă acţiune centrală moderată. M-, N-colinoliticele posedă, de asemenea, acţiune spasmolitică miotropă şi relaxează musculatura netedă a organelor şi vaselor interne.

Importanţă practică reprezintă următoarele efecte ale M- şi N-colinoliticelor:

a) spasmolitic;
b) capacitatea de a reduce funcţia secretorie gastrică;
c) vasodilatator.

Trihexifenidilul clorhidrat (Ciclodolul[R]) se utilizează în boala Parkinson şi alte stări patologice, induse de afectarea sistemului extrapiramidal. Este eficient şi în tratamentul fenomenelor de parkinsonism generate de preparatele antipsihotice. *Trihexifenidilul* exercită influenţă deprimantă şi asupra M- şi N-colinoreceptorilor periferici, reduce secreţia glandelor salivare, fapt ce de asemenea prezintă importanţă în boala Parkinson, însoţită de sialoree pronunţată.

Benactizina (Amizilul[R]) manifestă acţiune sedativă şi anxiolitică exprimată datorită inhibiţiei M-colinoreceptorilor formaţiunii reticulare a encefalului. Amizilul intensifică acţiunea preparatelor stupefiante şi analgezicelor opiacee, exercită activitate anticonvulsivă, inhibă reflexul tusei, manifestă şi acţiune M-colinoblocantă periferică (diminuează spasmul musculaturii netede, dilată pupila, inhibă secreţia glandelor). Totodată, amizilul are proprietăţi anestezice, antihistaminice şi antiserotoninice. Se indică în neuroze şi stări de tip neurotic, pentru premedicaţie. Efectele adverse rezultă din acţiunea lui de tip atropinic. Este contraindicat în glaucom.

Adifenina (Spasmolitina[R]) exercită acţiune periferică (de tip atropinic), sistează spasmul musculaturii organelor interne şi vaselor. Blochează N-colinoreceptorii ganglionilor vegetativi şi sistemului nervos central, fapt ce induce scăderea tensiunii

arteriale. Manifestă efect anestezic local asupra mucoasei tractului gastrointestinal. Se utilizează în stările algice, cauzate de spasmul musculaturii netede a organelor abdominale şi vaselor sanguine, în afecţiunile fibrelor nervoase periferice şi în dereglările vegetoneurotice concomitent cu alte preparate sedative.

Indicaţiile pentru administrarea M- şi N-colinoblocantelor:

1) stările spastice ale musculaturii netede din organele cavitale, colite spastice, pilorospasm, colice biliare şi renale;
2) boala ulceroasă gastroduodenală (se utilizează rar);
3) spasmul vaselor periferice (endarteriita obliterantă etc.), spasmul vaselor coronariene şi cerebrale. În acest caz mai eficace este aprofenul.

Substanţa cu proprietăţi M- şi N-colinolitice – bromură de fenpiveriniu – este parte componentă a preparatului combinat Baralgina[R] (şi analogilor – Spasmalgon[R], Maxigan[R], Trigan[R] ş.a.), deopotrivă cu spasmoliticul similar papaverinei, clorhidratul de pitofenoniu şi analgezicul metamisolul. Aceste preparate se utilizează pe larg pentru înlăturarea durerii şi spasmului în cole- şi nefrolitiază, colică intestinală, spasmul vaselor coronariene şi cerebrale.

Utilizarea M- şi N-colinoliticelor deseori este însoţită de multiple efecte adverse (vertij, cefalee, xerostomie, hipotensiune, tulburări ale vederii etc.). Sunt contraindicate în glaucom.

Tabelul 22

Preparatele medicamentoase cu influenţă asupra sistemului colinergic

Denumirea preparatului	*Prezentare*	*Mod de administrare*
M-colinomimetice		
Clorhidrat de pilocarpină Pilocarpini hydrochloridum	Flacoane, sol. 1%, 2%-5, 10 ml Unguent, 1%, 2%	Câte 1-2 picături în sacul conjunctival de 2-4 ori pe zi.
Salagen[R] (conţine 0,005 clorhidrat de pilocarpină)	Oficinale	Câte un comprimat în xerostomie.
N-colinomimetice		
Cititon Cytitonum	Fiole, 1 ml	Intravenos, câte 0,5 ml.
Clorhidrat de lobelină Lobelini hydrochloridum	Fiole, sol. 1%-1ml	Intravenos, intramuscular, câte 0,003-0,005 g (0,3-0,5 ml).
Preparate anticolinesterazice		
Neostigmină Neostigminum	Comprimate, 0,015 g Fiole, sol. 0,05%-1ml Soluţie 0,5%-colir	Câte un comprimat de 2-3 ori pe cu 30 min înainte de mese. Subcutanat câte 1ml 1-2 ori pe zi. Câte 1-2 picături de 2-4 ori în zi în cavitatea conjunctivală.
Bromhidrat de galantamină Galanthamini hydrobromidum	Comprimate 0,005g şi 0,02g Fiole, sol. 0,1%, 0,25%, 0,5% şi 1% câte 1ml	Câte ½-1 comprimat de 1-3 ori în zi după mese. Subcutanat câte 1 ml 1-2 ori în zi.

Continuare tabelul 22

Bromură de piridostigmină Pyridostigmini bromidum	Comprimate (draje) câte 0,06 g Fiole, sol. 0, 5% câte 1 ml	Câte un comprimat (drajeu) de 1-3 ori pe zi. Subcutan (intramuscular), câte 0,4-1 ml.
Salicilat de fizostigmină Physostigmini salicylas	Pulbere	În cavitatea conjunctivală soluție 0,25-1% (1-2 picături 1-6 ori pe zi).
Armină Arminum	Flacoane, colir 0,005%, 0,01% câte 10 ml	În cavitatea conjunctivală câte 1-2 picături de 2-3 ori pe zi.
Reactivatori ai colinesterazei		
Dipiroximă Dipiroximum	Fiole, soluție 15% câte 1ml	Subcutanat și intravenos (în necesitate) 1-3 ml (până la 7-10 ml).
Alloxim Alloximum	Fiole, câte 0,075 substanță uscată	Înainte de utilizare de dizolvat în 1 ml apă injectabilă. Câte 1 ml intramuscular (peste 2-3 ore repetat câte 1 ml).
M-colinoblocante		
Sulfat de atropină Atropini sulfas	Pulbere Unguent oftalmic 1% Flacoane, soluție 0,1% câte 5 ml Picături oftalmice 1% Fiole soluție 0,1% câte 1 ml Picături oftalmice 1% Pelicule oftalmice	În cavitatea conjunctivală soluție 0,5-1%, câte 1-2 picături. Unguent oftalmic 1% (retropalpebral pe noapte). Intern soluție 0,1% câte 6-15 picături de 2-3 ori pe zi (cu 30-40 min înainte de mese sau peste 1 oră după mese). Câte 1-2 picături în sacul conjunctival. Subcutanat, intramuscular, intravenos câte 0,25-1 ml. Retropalpebral o dată pe zi.
Hidrotartrat de platifilină Platyphillini hydrotartras	Comprimate, câte 0,005 g Fiole soluție 0,2% câte 1 ml	Câte ½-1 comprimat de 2-3 ori pe zi. Subcutanat câte 1-2 ml.
Hioscină (Bromhidrat de scopolamină) Hyoscini hydrobromidum (Scopolamini hydrobromidum) Scopoderm TTS	Pulbere Fiole soluție 0,05% câte 1 ml Sistem terapeutic transdermal ce conține 0,0015 scopolamină	În sacul conjunctival soluție 0,25% 1-2 picături. Subcutanat câte 0,5-1 ml 1-2 ori pe zi. A se aplica după ureche pe pielea fără păr pe 3 zile, cu 5-6 ore înaintea călătoriei.
Tropicamid Tropicamidum	Flacoane, soluție 0,5% și 1% câte 10 și 15 ml	În sacul conjunctival câte 1-3 picături până la 6 ori pe zi.
Bromură de ipratropiu Ipratropium bromidum (Atrovent[R])	Comprimate, câte 0,01 g Aerosol dozat (300 doze, 1 doză – 0,00002 preparat)	Câte ½-1 comprimat de 1-3 ori pe zi (înainte de mese). Inhalator (2-4 inspirații) de 3-4 ori pe zi.

Continuare tabelul 22

Pirenzepină Pirenzepinum	Comprimate, 0,025 şi 0,05 g Fiole, soluţie 0,5% câte 2 ml	Câte 1 comprimat dimineaţa şi seara (cu 30 min. înainte de mese). Intramuscular (intravenos prin picături) câte 2 ml de 2 ori pe zi.
Metociniu Metocinium iodidum	Comprimate câte 0,002 Fiole, soluţie 0,5% câte 2 ml	Câte 1-2 comprimate de 2-3 ori pe zi. Subcutanat, intramuscular, intravenos 0,5-2 ml.
N-colinoblocante		
Hexametoniu Hexamethonium	Comprimate, 0,1 şi 0,25 g Fiole, soluţie 2,5% câte 1 ml	Câte 1-2 comprimate de 3-6 ori pe zi. Subcutanat (intramuscular) 0,5-1 ml de 1-2 ori pe zi.
Iodură de trepiriu (Higroniu) Trepirium iodidum (Hygronium)	Fiole, (flacoane) 0,1 g pulbere	Conţintul fiolei (flaconului) înainte de utilizare se dizolvă în 100 ml soluţie 0,9% de clorură sodică. Intravenos prin perfuzie (30-40 picături în 1 min).
Bromură de azametoniu (Pentamină[R]) Azamethonium bromidum (Pentaminum)	Fiole, soluţie 5% câte 1 şi 2 ml	Intramuscular, câte 0,5-3 ml de 2-3 ori pe zi. Intravenos, câte 0,2-0,5 ml şi mai mult (lent cu 20 ml soluţie izotonică de clorură sodică).
Tosilat de pempidină (Pirilenă[R]) Pempidinum tosylatum (Pirilenum)	Comprimate, câte 0,005 g	Câte ½-1 comprimat de 2-5 ori pe zi.
Melictină Mellictinum	Comprimate, câte 0,02 g	Intern, câte 1 comprimat de 2-3 ori în zi.
M- , N-colinoblocante		
Trihexifenidil Trihexyphenidylum	Comprimate, câte 0,002 şi 0,005 g	Câte ½-1 comprimat de 3 ori pe zi (după mese).
Adifenină Adipheninum	Pulbere Drajeuri, câte 0,075 g	Câte 0,05-0,1 g de 2-3-4 ori pe zi (după mese). Câte 1-2 drajeuri de 2-4 ori pe zi (după mese).
Benactizină Benactyzinum	Comprimate, câte 0,001 şi 0,002 g	Câte ½-1 comprimat de 3-4 ori pe zi.

Capitolul VI. FARMACOLOGIA SISTEMULUI ADRENERGIC

Sistemul simpato-adrenergic prezintă o componentă centrală, localizată în măduva spinării, trunchiul cerebral şi hipotalamus, iar nervii simpatici au originea în lanţul preganglionar simpatic toraco-lombar (T_1 - L_2), de unde se distribuie organelor care primesc inervaţie simpatică; se adaugă neuronii simpatici din medulosuprarenală, care sunt modificaţi în sens endocrin, secretând noradrenalină şi adrenalină.

Sistemul simpato-adrenergic posedă funcţie de control metabolic (glicogenoliză hepatică şi musculară, eliberare de acizi graşi liberi din ţesutul adipos etc.) şi funcţie endocrină (controlul secreţiei de hormoni pancreatici, hormoni hipofizari, renină etc.), având astfel funcţii complexe integrative.

Sistemul nervos simpatic (adrenergic) este o parte componentă esenţială a sistemului nervos vegetativ, care de rând cu sistemul colinergic, controlează şi reglează funcţiile viscerale. Fibrele postganglionare simpatice sunt adrenergice. Terminaţiunile lor elimină în calitate de mediator noradrenalina şi adrenalina (catecolamine). Mediatorii excită receptorii celulelor organelor şi ţesuturilor la nivelul terminaţiunilor fibrelor adrenergice. Receptorii menţionaţi se numesc *adrenoreceptori.*

Sinteza mediatorilor. Precursorul *catecolaminelor* este tirozina, care sub acţiunea tirozin hidroxilazei, se transformă în *DOPA*; aceasta este transformată în *dopamină*, sub acţiunea DOPA-decarboxilazei; sub acţiunea dopamin hidroxilazei, dopamina este convertită în *noradrenalină*, iar aceasta este transformată în *adrenalină*, sub acţiunea fenilcatecolamin N-metil transferazei (vezi schema).

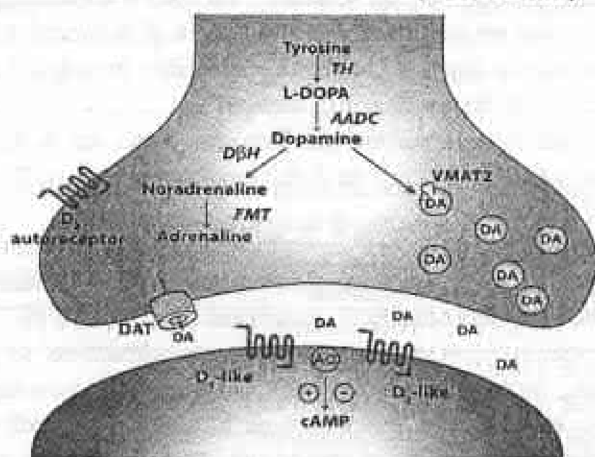


Fig. 10. *Structura sinapsei adrenergice şi sinteza mediatorilor*

Nota: TH - tirozin hidroxilaza, *AADC- aromatic amino acid decarboxylaza, DbetaH – dopamin beta-hidroxilaza,* FMT-*fenilcatecolamin N-metil transferaza, VMAT2 - vesicular monoamine transporter 2. DA – dopamina.*

Noradrenalina reprezintă mediatorul principal al sistemului vegetativ simpatic; adrenalina se găseşte şi la nivelul terminaţiilor simpatice (15%), dar este principalul mediator secretat în sânge de către medulosuprarenale (85%). Medulosuprarenala secretă un amestec de hormoni – 80% adrenalină şi 20% noradrenalină. Sinteza se poate opri la dopamină, noradrenalină sau adrenalină, după cum structurile sunt dopaminergice, noradrenergice sau adrenergice.

Noradrenalina existentă în terminaţiile nervoase este în principal sintetizată în aceste terminaţii. O mică parte provine din fanta sinaptică, printr-un proces *de recaptare*. Noradrenalina se găseşte în terminaţiunile nervoase sub două forme: depozitată sub *formă inactivă*, legată de ATP şi cromogranină, în granule cu diametru de 45 A°, conţinând circa 15000 molecule de noradrenalină şi în citoplasmă, sub o *formă protejată de inactivare enzimatică*.

Eliberarea mediatorului din vezicule, în spaţiul sinaptic se realizează printr-un proces de exocitoză, provocată de influxul de ioni de calciu, secundar depolarizării membranei presinaptice de către potenţialul de acţiune (influxul nervos).

Neurotransmiţătorul ajungând în spaţiul sinaptic poate urma una din următoarele căi:

- fixare pe receptorii postsinaptici;
- fixare pe receptorii presinaptici;
- difuziune în spaţiul extrasinaptic (extracelular);
- recaptare prin transport activ în butonul presinaptic, în citoplasma căruia va fi parţial degradat sub acţiunea *monoaminoxidazei* (MAO) intracelulare;
- degradare în fantă sub influenţa *MAO extracelulare* şi COMT (catecol-O-metil-transferază). Produsul final de catabolism este *acidul vanililmandelic*.

Receptorii pentru catecolamine, denumiţi generic *receptori adrenergici*, sunt structuri macromoleculare specifice, situate în principal la nivelul membranei postsinaptice. S-au descris două tipuri de receptori adrenergici, alfa şi beta, cu subtipurile alfa$_1$, alfa$_2$, beta$_1$, beta$_2$ şi beta$_3$, la care se adaugă receptorii dopaminergici D_1 şi D_2. Studii ulterioare, folosind tehnici biologice moleculare şi farmacologice, au permis subdivizarea suplimentară a familiei α-adrenoreceptorilor. În cadrul fiecărui grup au fost clonate şi caracterizate farmacologic 3 subtipuri.

Subtipurile α_1-adrenoreceptorilor au fost clasificate ca α_1A, α_1B şi α_1D-adrenoreceptori şi α_2-adrenoreceptorii au fost clasificaţi ca α_2A, α_2B, α_2C şi α_2D (o variaţie a subtipului α_2A uman).

De asemenea, β-adrenoreceptorii au fost clasificaţi pe baza studiilor funcţionale, a legării de receptor şi a tehnicilor genetice, ca β_1- şi β_2-adrenoreceptori, β_3-adrenoreceptor atipic şi β_4-adrenoreceptor (adiţional al subtipului β).

La nivelul postsinaptic, realizând efecte farmacodinamice, se găsesc receptorii alfa$_1$, alfa$_2$, beta$_1$, beta$_2$ şi beta$_3$ şi D_1 şi D_2, iar la nivelul presinaptic se găsesc autoreceptori, implicaţi printr-un mecanism de autocontrol (feedback) în eliberarea de noradrenalină din terminaţia respectivă. Astfel, acţiunea noradrenalinei asupra receptorilor alfa$_2$ presinaptici determină scăderea eliberărilor ulterioare de mediatori din terminaţia simpatică, în timp ce stimularea receptorilor beta$_2$ creşte această eliberare.

Tabelul 23

Localizarea şi efectele la excitarea alfa-adrenoreceptorilor şi/sau administrarea alfa-adrenomimeticelor

Localizarea	*Efectele la excitarea şi/sau administrarea α-adrenomimeticelor*
α_1-postsinaptici	
- Vasele (pielii şi mucoaselor, mezenteriale, renale şi mai puţin coronariene şi cerebrale de diametru mare);	- Constricţia vaselor cu creşterea rezistenţei periferice şi centralizarea hemodinamicii, reducerea microcirculaţiei;
- musculatura netedă a aparatului genitourinar şi miometru;	- stimulare (constricţia, contracţia miometrului gravid);
- sfincterele tubului digestiv;	- spasm;
- capsula splinei;	- spasm;
- muşchiul radial al irisului;	- midriază, creşterea presiunii intraoculare;
- muşchii pilomotori;	- spasm (pielea găinii);
- SNC;	- stimulare, vigilenţă, răspuns la factorii stresanţi şi anorexie;
- miocard;	- efect inotrop pozitiv;
- ficat (puţini);	- stimularea glicogen-fosforilazei cu hiperglicemie (glicogenoliză);
- muşchii bronhiali.	- contracţie.
α_2-pre- şi postsinaptici	
- SNC (presinaptici);	- Depresie, bradicardie, hipotensiune;
- vase;	- constricţie;
- musculatura netedă a tubului digestiv;	- relaxare;
- ţesutul adipos;	- lipoliză (inhibiţie);
- pancreas;	- hiposecreţie de insulină;
- adenohipofiză;	- secreţia hormonului de creştere
- trombocite;	- agregare;
- membrana presinaptică.	- micşorarea eliberării mediatorului.

Tabelul 24

Localizarea şi efectele la excitarea β-adrenoreceptorilor şi/sau administrarea β-adrenomimeticelor

Localizarea	*Efectele la excitarea β-adrenoreceptorilor şi/sau administrarea β-adrenomimeticelor*
β_1-postsinaptici	
- Miocard.	- Efect inotrop pozitiv (creşte contractilitatea); - efect cronotrop pozitiv (creşte frecvenţa); - efect dromotrop pozitiv (creşte conductibilitatea); - efect batmotrop pozitiv (creşte automatismul); - creşterea intensităţii proceselor metabolice şi a necesităţii în oxigen.

- SNC; - neurohipofiză; - aparatul juxtaglomerular renal; - țesutul adipos.	- Efecte antidepresive; - secreție de ADH; - secreție de renină; - - lipoliză prin activarea trigliceridlipazei.
β_2-pre- și postsinaptici	
- Vase (coronariene, cerebrale de diametru mic și mușchilor scheletici); - bronhii; - miometru; - musculatura netedă a tubului digestiv și aparatului genito-urinar; - mușchiul ciliar; - ficat; - epiteliul bronhiilor; - mușchii scheletici; - pancreas; - trombocite; - măduvă; - membrana lizozomilor; - membrana presinaptică.	- Vasodilatație; - dilatare (relaxare); - relaxare; - relaxare; - spasmul acomodației (acomodare la vederea pentru departe); - activarea glicogenolizei; - creșterea secreției de mucus și surfactant; - tremor, activarea glicogenolizei; - creșterea secreției insulinei; - micșorarea agregării; - stimularea eritropoiezei; - stabilizarea membranei; - creșterea eliberării mediatorilor.
B_3-postsinaptici	
- Țesutul adipos; - miocard, vase, musculatura netedă a tubului digestiv, vezicii biliare, prostată, musculatura striată.	- Stimularea lipolizei prin activarea trigliceridlipazei; - rolul fiziologic încă nu este stabilit.

Tabelul 25

Localizarea și efectele la excitarea dopaminoreceptorilor

Tipul	***Localizare***
- $D_1(A) = D_1$; - $D_1(B) = D_5$; - $D_2(A) = D_2$; - $D_2(B) = D_3$; - $D_2(C) = D_4$.	- Postsinaptic; - postsinaptic; - pre- și postsinaptic; - pre- și postsinaptic; - pre- și postsinaptic.
Efectele	
Centrale	***Periferice***
D_1 și D_2 – ganglionii bazali și sistemul limbic; D_3 – sistemul limbic	D_1 – vasele renale, mezenteriale, coronariene, cerebrale, miocard; D_2 - musculatura netedă a tubului digestiv – membrana presinaptică.

Continuare tabelul 25

- Creşte activitatea motorie; - stare timică, plăcere; - hipotermie; - creşte secreţia prolactinei; - greaţă, vomă; - micşorarea eliberării acetilcolinei.	- Vasodilataţie; - efect inotrop pozitiv; - relaxarea musculaturii netede a tubului digestiv; - vomă; - micşorarea eliberării mediatorilor.

Tabelul 26

Mecanismele de activare a adrenoreceptorilor

Tipul	*Localizarea*	*Sistemul efector*	*Mesager (mediator) secund*
α_1	Postsinaptici	Stimularea fosfolipazei C prin proteine Gq.	Implică *inozitoltrifosfatul (fosfatidilinozitol)*. Creşterea consecutivă a concentraţiei de Ca^{++} intracelular. Acesta activează proteinkinaze calciu-dependente, favorizând fosforilarea responsabilă de efecte, de exemplu, contracţia musculaturii netede vasculare.
α_2	Postsinaptici	Inhibă adenilatciclaza prin proteina Gi.	Scăderea AMPc.
	Presinaptici	Deschid canalele de K^+. Închid canalele de Ca^{++}.	Creşte concentraţia K^+. Scade concentraţia Ca^{++}.
$\beta_{1\text{-}2}$	Postsinaptici	Stimularea adenilatciclazei prin proteina Gs.	Creşte concentraţia AMPc.
β_2	Presinaptici	Stimularea adenilatciclazei.	Creşte concentraţia AMPc.
D_1	Postsinaptici	Stimularea adenilatciclazei prin proteina Gs.	Creşte concentraţia AMPc.
		Stimularea fosfolipazei C.	Creşte concentraţia inozitol trifosfat / diacilglicerol
D_2	Postsinaptici	Inhibă adenilatciclaza prin proteina Gi.	Scade concentraţia AMPc.
	Presinaptici	Închid canalele de Ca^{2+} (G). Închid canalele K^+ (G);	Scade concentraţia Ca^{2+}. Scade concentraţia K^+.
D_3	Post- şi presinaptici		
D_4	Post- şi presinaptici	Inhibă adenilatciclaza prin proteina Gi.	Micşorează concentraţia AMPc.
D_5	Postsinaptici	Stimularea adenilatciclazei prin proteina Gs.	Creşte concentraţia AMPc.

Metabolizarea catecolaminelor se realizează prin:

- recaptare, prin mecanisme active, în citoplasma butonului presinaptic;
- difuziune în spaţiul extracelular (importanţă limitată);
- bioinactivare, prioritară în citoplasma butonului axonal şi în mai mică mă-

sură în fantă. Bioinactivarea se face prin intervenția cuplată a două sisteme enzimatice;

- COMT și MAO, metabolitul fiind acidul vanililmandelic.

Diferite etape ale metabolismului catecolaminelor pot fi influențate de medicamente sau substanțe toxice.

Biosinteza catecolaminelor poate fi blocată sau stimulată. Astfel, alfametilparatirozina (folosită exclusiv în farmacologia experimentală) blochează tirozin-hidroxilaza, iar metildopa inhibă DOPA-decarboxilaza, ambele determinând blocarea sintezei de mediator. Disulfiramul (medicament folosit în tratamentul alcoolismului) inhibă dopamin-beta-oxidaza cu creșterea consecutivă a concentrației presinaptice de dopamină. Diferiți aminoacizi folosiți de enzimele presinaptice ca substraturi nespecifice, pot conduce la sinteza de „falși neuromediatori".

Depozitarea catecolaminelor poate fi influențată de *reserpină*, care împiedică recaptarea neurotransmițătorului (dopamină, serotonină, histamină) în granulele de stocaj, consecutiv blocării mecanismului transportor activ din membrana acestora. Consecința va fi epuizarea depozitelor de noradrenalină în unele sinapse adrenergice centrale și periferice cu efecte hipotensive. *Cocaina* blochează transportul activ al noradrenalinei din fantă în butonul presinaptic, în procesul de recaptare, crescând disponibilul de mediator în fantă, cu consecințe de tip simpatomimetic. *Antidepresivele triciclice* (imipramina etc.) împiedică recaptarea noradrenalinei și serotoninei în neuronii noradrenergici și serotoninergici cerebrali, mărind disponibilul de mediator în fantă – cu consecințe antidepresive.

Eliberarea catecolaminelor poate fi crescută sau blocată. Substanțele *simpatomimetice indirecte* sau *neurosimpatomimetice* (**efedrina**, **tiramina**, **amfetamina**) ajung în butonul presinaptic, înșelând mecanismele transportoare membranare și determinând eliberarea mediatorului în fantă. *Guanetidina* și *bretiliul* produc, în schimb, stabilizarea membranelor presinaptice, cu blocarea mediatorului în buton „*bloc presinaptic*" cu scăderea tensiunii arteriale.

Degradarea catecolaminelor poate fi modificată prin influențarea sistemelor enzimatice implicate în bioinactivarea lor. COMT poate fi inhibată de către *antihistaminice*, iar MAO de către inhibitori ai MAO (IMAO) – tranilcipramina și fenelzina. Consecința ar fi creșterea cantității de catecolamine și serotonine disponibile pentru transmisia sinaptică în creier.

La nivelul *receptorilor adrenergici*, diferite medicamente pot acționa ca agoniste sau antagoniste.

6.1. Simpatomimeticele (Adrenomimeticele)

În funcție de modul de acțiune asupra receptorilor, deosebim trei categorii de adrenomimetice:

- *directe*: interacționează direct cu receptorii alfa și/sau beta adrenergici, după denervare conducând la efecte exagerate: adrenalină (epinefrină), fenilefrină, dopamină, dobutamină, izoprenalină, orciprenalină, salbutamol, terbutalină, fenoterol, metoxamină, metaproterenol etc.;

- *indirecte* (neurosimpatomimetice): acţionează prin descărcare endogenă de catecolamine, iar după denervare nu mai realizează efecte:
  1) ce contribuie preponderent la eliberarea mediatorilor: amfetamină, metamfetamină, tiramină, nafazolină etc.
  2) ce inhibă recaptarea mediatorilor:
- cocaina;
- antidepresive triciclice: nortriptilina, desipramina etc.
- *mixte*: interacţionează atât direct cu receptorii adrenergici, cât şi indirect, prin eliberare de catecolamine endogene, după denervare conducând la efecte mai reduse: efedrina.

Clasificarea adrenomimeticelor după selectivitatea interacţiunii cu adrenoreceptorii

- ***alfa-adrenomimetice***;
  - $alfa_1$-adrenomimetice: fenilefrină, etilefrină, metoxamină, midodrină;
  - $alfa_2$-adrenomimetice:
- *periferice*: nafazolină, xilometazolină, indanazolină, tetrahidrazolină, oximetazolină etc.;
- *centrale*: clonidină, metildopă, guanfacină, guanabenz.
- ***beta-adrenomimetice***:
  - $beta_1$-adrenomimetice: dobutamină;
  - $beta_1$, $beta_2$-adrenomimetice: izoprenalină, orciprenalină;
  - $beta_2$-adrenomimetice: salbutamol, terbutalină, hexoprenalină, fenoterol, salmeterol, formoterol, clenbuterol, ritodrină.
- ***alfa, beta-adrenomimetice***: epinefrină, norepinefrină, efedrină, dopamină.
- ***dopaminomimetice:*** dopamină, ibopamină, apomorfină, bromocriptină.

Tabelul 27

Substanţele, ce influenţează diferite tipuri de α-adrenoreceptori

Tip de receptor	*Agonişti*	*Antagonişti*
α_1	Fenilefrina	Prazosina
α_2	Clonidina	Yohimbina
$\alpha_1 + \alpha_2$	Adrenalina Noradrenalina	Fentolamina

Tabelul 28

Substanţele, ce influenţează diferite tipuri de β-adrenoreceptori

Tip de receptor	*Agonişti*	*Antagonişti*
β_1	Dobutamina	Metoprolol Atenolol
β_2	Salbutamol Fenoterol Terbutalină	Butoxamină
$\beta_1 + \beta_2$	Izoprenalină Orciprenalină	Propranolol

Tabelul 29

Substanțele, ce influențează diferite tipuri de D-dopaminoreceptori

Tip de receptor	*Agoniști*	*Antagoniști*
D_1	Fenoldopam	-
D_2	Bromocriptină	-
D_1+D_2	Dopamină Apomorfină	-

Alfa-adrenomimeticele

Preparatele acestui grup activează alfa-adrenoreceptorii vasoconstrictori. Totodată, aceste preparate, în primul rând, provoacă constricția vaselor pielii și mucoaselor, în care densitatea alfa-adrenoreceptorilor este cea mai mare, apoi a vaselor renale, organelor cavității abdominale și mușchilor scheletici și cel mai puțin – a vaselor cerebrale și cardiace, în care predomină beta$_2$-adrenoreceptorii (vasodilatatori). În limita unei regiuni a patului vascular reactivitatea elementelor musculaturii netede nu este echivalentă și scade în următoarea consecutivitate: precapilare → metarteriole → arteriole → artere → venule → vene. La administrarea adrenomimeticelor în doze maxime se observă vasoconstricție generalizată (creșterea rezistenței vasculare periferice), care provoacă un șir de consecințe pentru organism atât cu semnificație pozitivă, cât și negativă.

Agoniștii alfa$_1$-adrenergici: fenilefrina (direct), metoxamina (direct), metoraminolul (indirect), la administrarea injectabilă i.v., se utilizează în tratamentul hipotensiunii arteriale sau al tahicardiei paroxistice atriale asociată cu hipotensiune (produc scăderea reflexă a frecvenței cardiace).

Fenilefrina clorhidrat (Mezaton®) este stimulatorul a$_1$-adrenoreceptorilor cu o durată de acțiune de 1,5-2 ore. La aplicarea soluției de fenilefrină pe mucoasa inflamată a nasului, se atenuează exudația, ca urmare a constricției vaselor. În caz de acțiune resorbtivă, preparatul constrictă vasele sanguine și mărește tensiunea arterială. Fenilefrina, spre deosebire de noradrenalină și adrenalină, induce o creștere mai puțin pronunțată a tensiunii arteriale, însă mai de durată, deoarece nu este inactivat de COMT.

La administrarea locală, agoniștii alfa$_2$-adrenergici (nafazolina, oximetazolina, xilometazolina etc.) au acțiune decongestionantă asupra mucoaselor inflamate, generând constricție prolongată a vaselor periferice. Se folosesc în tratamentul rinitelor, cu excepția celor cronice, sinuzitelor, conjunctivitelor alergice.

Clonidina (Clofelina®) este un agonist alfa$_2$-adrenergic cu acțiune îndeosebi centrală, la nivelul nucleului vasomotor bulbar. Consecutiv se produce diminuarea tonusului simpatic periferic și favorizarea reflexelor vagale cardioinhibitorii (vezi capitolul „Antihipertensivele").

Beta-adrenomimeticele

Agoniștii beta$_2$-adrenomimetici selectivi (orciprenalina, metaproterenolul, fenoterolul, salbutamolul, terbutalina etc.) au structuri, care acționează selectiv asupra receptorilor beta$_2$-adrenergici de la nivelul bronșic și au efecte beta$_1$-cardiostimu-

latoare neglijabile, mai ales în cazul administrării pe cale inhalatorie. Nu provoacă tahicardie și aritmii (efecte $beta_1$) și nici crampe musculare (efecte $beta_2$). Toate substanțele din acest grup sunt folosite în criza de astm bronșic. Salmeterolul are efect prelungit, datorită liposolubilității sale foarte crescute; este folosit pentru prevenirea crizelor de astm. Salbutamolul și alte $beta_2$-adrenomimetice produc și relaxare uterină și se folosește în scopul prevenirii nașterii premature și avortului.

Dobutamina – este o *catecolamină sintetică* cu acțiune relativ selectivă asupra receptorilor $beta_1$-adrenergici, care realizează următoarele efecte cardiovasculare:

- creșterea forței de contracție a miocardului (*efect inotrop pozitiv*);
- creșterea vitezei de conducere atrioventriculară și intraventriculară (*efect dromotrop pozitiv*);
- nu influențează semnificativ rezistența vasculară periferică și frecvența cardiacă;
- creșterea tensiunii arteriale și a debitului cardiac (prin efectul asupra contractilității miocardice).

Dobutamina se indică în insuficiența cardiacă congestivă, infarctul miocardic acut cu instabilitate hemodinamică și intervențiile de chirurgie cardiovasculară, sub formă de perfuzie i.v., cu ritm de 2,5-10-20 mcg/kg corp/minut.

Isoprenalina (Isoproterenol®) este un adrenomimetic direct cu efecte, preponderent beta-adrenergice:

- stimularea funcțiilor cardiace (*efecte cronotrop, batmotrop, dromotrop și inotrop pozitive*), prin acțiune de tip β_1, înregistrându-se tahicardie sinusală sau tulburări rapide de ritm;
- prin stimularea β_2-receptorilor produce bronhodilatație;
- efect relaxant asupra musculaturii gastrointestinale;
- vasodilatație în mușchii striați, circulația mezenterică și renală (efect β_2).

Indicații:

- bradicardie, bloc atrioventricular, aritmii atrioventriculare cu torsada vârfurilor, sincopă Adams-Stokes, în administrare intravenoasă;
- criză de astm bronșic în administrare sublinguală sau inhalatorie.

Preparatele alfa- și beta-adrenomimetice

Simpatomimeticele directe neselective sunt reprezentate prin: adrenalină, (epinefrină), noradrenalină (norepinefrină) și dopamină.

Epinefrina (Adrenalina) – este un *adrenomimetic* direct, care determină efecte alfa- și beta-adrenergice.

În doze mici, la nivelul vascular predomină efectele de tip beta (vasodilatație musculară și hepatică), în timp ce în doze mari predomină vasoconstricția, prin acțiune $alfa_1$.

La nivelul cordului, prin stimularea receptorilor beta-1 se înregistrează creșterea frecvenței cardiace (*efect cronotrop pozitiv*), creșterea contractilității miocardice (*efect inotrop pozitiv*), creșterea excitabilității (*efect batmotrop pozitiv*) și creșterea vitezei de conducere atrioventriculară (*efect dromotrop pozitiv*). Aceste efecte stimulatoare cardiace au ca rezultat creșterea debitului cardiac, metabolismului și a

consumului de oxigen miocardic cu circa 20-30%; vasoconstricție în teritoriul cutanat, al mucoaselor și splahnic; vasodilatație la nivelul cerebral, coronar și al musculaturii striate – fapt ce, global, determină scădere ușoară a tensiunii arteriale minime (datorită vasodilatației) cu creșterea moderată a valorilor tensionale maxime, datorită creșterii debitului cardiac și vasoconstricției. Doze mari pot produce creșteri brutale și marcate ale valorilor tensionale urmate uneori de reflexe compensatorii cardioinhibitoare și aritmii grave. Ca urmare a efectului vascular și a creșterii debitului cardiac, se constată creșterea tensiunii arteriale sistolice și scăderea tensiunii arteriale diastolice.

La nivel bronșic, prin stimularea receptorilor $beta_2$, apare bronhodilatație și scăderea secreției glandelor bronșice.

Din punct de vedere metabolic, se consemnează:

- amplificarea glicogenolizei hepatice și musculare și hiperglicemie (efect $beta_2$);
- atât scăderea (efect $alfa_2$), cât și creșterea eliberării de insulină (efect $beta_2$);
- amplificarea lipolizei (efect $beta_1$);
- creșterea influxului de ioni de potasiu către compartimentul intracelular (efect $beta_2$);
- atât creșterea (efect $beta_2$), cât și scăderea secreției de renină (efect $alfa_2$);
- hiperlactacidemie, prin intensificarea metabolismului bazal.

La nivel digestiv, stimularea receptorilor alfa determină relaxarea musculaturii netede digestive, în timp ce stimularea receptorilor beta determină reducerea activității motorii a tubului digestiv, contracția sfincterului piloric și ileocecal.

La nivel genito-urinar, se înregistrează relaxarea detruzorului și sfincterului vezical (efect alfa) și relaxarea peretelui vezical (efect beta).

La nivelul muscular – stimulează musculatura striată și înlătură senzația de oboseală.

La nivelul sistemului nervos central, *adrenalina* realizează efecte indirecte (nu penetrează bariera hemato-encefalică): nervozitate, anxietate, insomnie, tremor, cefalee.

La nivelul ochiului – în aplicare locală, în sacul conjunctival, produce midriază și scăderea presiunii intraoculare.

Din punct de vedere farmacocinetic, adrenalina, ca și toate catecolaminele, este o moleculă instabilă, fiind rapid și ușor degradată enzimatic (COMT și MAO). Administrată oral este distrusă digestiv și hepatic.

Spectrul farmacodinamic larg și efectele adverse severe fac ca adrenalina să fie o substanță greu de corijat, cu potențial toxic ridicat, cu reacții adverse multiple și implicit, cu indicații relativ limitate.

Studiile clinice au evidențiat absorbția rapidă a epinefrinei după administrarea soluțiilor anestezice locale la nivelul cavității bucale. Repetarea injectării, ca și stresul produs de intervenția stomatologică, pot crește concentrația plasmatică a adrenalinei cu consecințe adverse cardiovasculare. În cazul bolnavilor cardiovasculari, este necesară colaborarea cardiologului cu stomatologul pentru evaluarea oportunității folosirii soluțiilor de anestezice locale, care conțin vasoconstrictoare. În aplicații locale, pe mucoase, are *acțiune hemostatică* și *decongestivă* (datorită vasoconstricției).

În stomatologie se folosește soluție topică 1‰ pentru hemostaza gingiilor sângerânde sau a țesutului pulpar.

Reacțiile adverse produse de dozele terapeutice de adrenalină sunt: palpitații, anxietate, slăbiciune, tremor, leșin. Dozele mari și administrarea i.v. pot produce hipertensiune arterială, tulburări de ritm grave, accidente vasculare, insuficiență cardiacă acută, cu dezvoltarea edemului pulmonar. La bolnavii cu ateroscleroză, creșterea acută a tensiunii arteriale poate contribui la dezvoltarea ictusului cerebral. Toxicitatea adrenalinei este crescută la hipertiroidieni și în cursul anesteziei generale.

Indicații:

- stop cardiorespirator, disociație electromecanică, sincopă Adams-Stokes în administrare injectabilă i.v. 1-4 mg sau prin sonda endotraheală (doze de 3 ori mai mari);
- bronhospasmul din criza de astm bronșic, administrată inhalator sau injectabil s.c.;
- șocul anafilactic (indicație majoră), sub formă de perfuzie i.v. și în asociere cu *corticosteroizi* și *antihistaminice* H_1;
- în colapsul vascular, sub formă de perfuzie i.v., cu ritm 0,25-2 mcg/kg corp/minut;
- în asociere cu *anestezicele locale* (soluție 1/100.000-1/200.000), în scopul limitării absorbției anestezicului și creșterii duratei sale de acțiune;
- în comă hipoglicemică;
- sub formă de soluție 1/100.000-1/200.000, în scop hemostatic local.

Contraindicații. Maladii cardiace, scleroza vaselor cerebrale și coronariene, boala hipertonică, hipertireoză, diabet. Contraindicațiile enumerate nu sunt absolute. În cazul, când pe fondalul uneia din afecțiunile menționate la bolnav survine hipotonie acută, adrenomimeticele pot fi utilizate, doar cu condiția unui control permanent al tensiunii arteriale.

Norepinefrina (Noradrenalina) – acționează cu precădere asupra receptorilor alfa adrenergici, prin mecanism direct.

Efectele de tip alfa$_1$ realizate de *noradrenalină* sunt următoarele:

- contracția musculaturii netede vasculare, cu vasoconstricție în piele, mucoase, splahne și rinichi, care duce la creșterea tensiunii arteriale sistolice și diastolice; creșterea tensiunii arteriale poate declanșa bradicardie reflexă, cu mascarea consecutivă a efectelor stimulării receptorilor beta$_1$.
- contracția mușchiului radial al irisului, provocând midriază;
- contracția musculaturii pilomotorii, cu piloerecție;
- la nivelul musculaturii netede digestive determină contracția sfincterelor digestive și relaxare intestinală.

Efectele de tip alfa$_2$:

- creșterea agregării trombocitare;
- inhibiția lipolizei.

Norepinefrina posedă și slabe efecte beta adrenergice:

- prin stimularea receptorilor beta$_1$ determină amplificarea funcțiilor miocardice;
- prin acțiune pe receptorii beta$_3$ determină intensificarea lipolizei.

Noradrenalina se *indică* sub formă de perfuzie intravenoasă în tratamentul şocului (combaterea hipotensiunii arteriale) şi în asociere cu *anestezicele locale* (concentraţia de 1/50.000-1/200.000), pentru a limita prin vasoconstricţie absorbţia anestezicului şi a prelungi astfel durata anesteziei locale. După stabilizarea valorilor tensionale oprirea perfuziei se face lent. Oprirea bruscă a perfuziei poate declanşa hipertensiune arterială severă, ca fenomen de „rebound". Aceleaşi concentraţii de *noradrenalină* de 1/50.000-1/100.000 se utilizează sub formă de aplicaţii locale în scop *hemostatic*.

Tabelul 30

Caracterizarea comparativă a efectelor adrenalinei şi noradrenalinei

Indice	*Adrenalina*	*Noradrenalina*
Cord:		
• frecvenţa contracţiilor	++	–
• volumul sistolic	++	++
• debitul cardiac	+++	0
• provocarea aritmiilor	++++	++
Circulaţia periferică:		
❑ rezistenţa periferică generală	–	++
❑ circulaţia cerebrală	+	–
❑ circulaţia musculară	++	–
❑ circulaţia în organele abdominale	++	0
❑ circulaţia coronariană	++	+
Tensiunea arterială:		
➢ sistolică	++++	++
➢ diastolică	0	++++

Notă: „+" – mărirea indicilor menţionaţi;
„–" – micşorarea indicilor menţionaţi;
„0" – lipsa efectului.

Efedrina – este un alcaloid din specii de *Ephedra* care acţionează ca *adrenomimetic mixt, predominant indirect*, asupra receptorilor alfa- şi beta- adrenergici.

Efedrina realizează următoarele efecte farmacodinamice:

- *la nivel cardiocirculator* (efecte $beta_1$ şi $alfa_1$): creşterea frecvenţei cardiace, conducerii atrioventriculare, rezistenţei vasculare periferice şi a tensiunii arteriale;
- *la nivel bronşic* (efect $beta_2$): relaxarea musculaturii netede, cu bronhodilataţie;
- *la nivelul SNC*: efecte stimulatorii, deoarece penetrează bariera hematoencefalică.

Indicaţii:

- bradicardie sinusală şi bloc atrioventricular, pentru efectul beta-1, în administrare injectabilă i.v., în doză de 25-100 mg;
- hipotensiune arterială indusă de rahianestezie şi alte situaţii de colaps, sub formă de perfuzie i.v. rapidă, cu 25-100 mg în 500 ml sol. de 0,9% *NaCl* sau sol. 5% de *glucoză*;
- narcolepsie.

Dopamina – este un *precursor al catecolaminelor endogene*, cu acţiune specifică şi complexă asupra sistemului dopaminergic; realizează suplimentar şi importante efecte cardiocirculatorii, prin acţiune asupra receptorilor alfa-1 şi beta-1.

Dopamina este inactivată rapid de MAO şi COMT, având durată de acţiune scurtă şi fiind uşor de controlat.

Dozele mici (1-4 mcg/kg corp/minut) stimulează receptorii dopaminergici D_1 (localizaţi la nivel mezenteric, renal, coronarian), producând vasodilataţie splahnică, creşterea fluxului sanguin renal, creşterea filtrării glomerulare şi a eliminării de sodiu.

În doze mari (5-10 mcg/kg corp/minut) se înregistrează stimularea receptorilor $beta_1$, cu creşterea inotropismului, a frecvenţei cardiace, debitului cardiac şi a tensiunii arteriale sistolice şi neinfluenţarea sau creşterea uşoară a tensiunii arteriale diastolice.

În doze foarte mari (peste 15 mcg/kg corp/minut), sunt stimulaţi receptorii $alfa_1$ adrenergici, cu vasoconstricţie generalizată şi creşterea rezistenţei vasculare periferice, a tensiunii arteriale sistolice şi diastolice.

Cocaina – este un alcaloid de *Erythroxylon coca*, ce determină efecte simpatomimetice centrale şi periferice, însă are utilizări terapeutice foarte limitate şi strict controlate (abuz de drog).

Amfetaminele – sunt substanţe simpato-adrenergice cu acţiune indirectă, care realizează efecte stimulente cu precădere la nivelul SNC. Din această categorie fac parte: *amfetamina*, *metamfetamina* şi *dexamfetamina* (vor fi discutate pe larg în cadrul ***medicaţiei sistemului nervos central – substanţele psihoanaleptice***).

Sunt utilizate în narcolepsie, parkinsonism postencefalitic, sindrom hiperkinetic la copii şi ca anorexigene în obezitate.

Implicaţiile adrenomimeticelor în stomatologie

Adrenalina şi *noradrenalina* sunt indicate (în proporţie de 1/50.000-1/200.000), aşa cum s-a precizat anterior, în asociere cu *anestezicele locale* pentru a prelungi durata de acţiune a acestora din urmă şi a le limita absorbţia (prin vasoconstricţie), scăzând astfel toxicitatea. La cardiaci, oportunitatea utilizării asocierilor *anestezic local-adrenomimetic* trebuie stabilită împreună cu medicul cardiolog, având în vedere reacţiile adverse severe cardiovasculare ale *adrenomimeticelor* (tahicardie, aritmii, palpitaţii, crize anginoase etc.).

Sub formă de aplicaţii pe mucoasele sângerânde şi edemaţiate (gingivală, a cavităţii bucale sau oro-faringiene), *adrenomimeticele* (în special soluţia topică de adrenalină 1/1.000) sunt utilizate pentru efectele *decongestionant* şi *hemostatic local*, consecutive acţiunii lor vasoconstrictoare.

6.2. Blocante ale receptorilor adrenergici (Adrenoblocantele)

Această clasă farmacoterapeutică include compuşi care blochează receptorii adrenergici, împiedicând acţiunea asupra lor a mediatorului (noradrenalinei) şi substanţelor adrenomimetice.

Terminii „adrenolitice" („adrenoblocanţi") şi „simpatolitice" nu sunt noţiuni echivalente. Primele selectiv blochează adrenoreceptorii, astfel prevenind sau înlăturând efectele respective ale adrenomimeticelor. Acţiunea simpatoliticelor se realizează la nivelul presinaptic şi conduce la dispariţia reacţiilor, legate de excitarea nervilor simpatici. Ele nu blochează adrenoreceptorii şi nu înlătură acţiunea catecolaminelor injectate.

Clasificarea medicamentelor ce inhibă sinapsele adrenergice

I. Alfa adrenoblocante:

A. alfa$_1$, alfa$_2$ neselective:

- fentolamină
- tropodifen
- fenoxibenzamină
- tolazolină
- proroxan
- dihidroergotamină
- dihidroergotoxină
- clorpromazină
- levomepromazină
- droperidol etc.

B. alfa$_1$ selective:

- prazosină
- terazosină
- doxazosină
- tamsulosină
- nicergolină etc.

II. Beta-adrenoblocante:

A. beta$_1$-, beta$_2$-neselective:

- propranolol
- oxprenolol
- pindolol
- alprenolol
- nadolol
- sotalol etc.

B. beta$_1$-selective:

- talinolol
- metoprolol
- acebutolol
- atenolol
- nebivolol
- bisoprolol
- betaxolol etc.

C. beta- cu activitate simpatomimetică intrinsecă:

- pindolol
- oxprenolol

- alprenolol
- acebutolol etc.

D. beta- cu acțiune vasodilatatoare:
- dilevalol
- carteolol
- pindolol
- celiprolol
- nebivolol

III. alfa-, beta-adrenoblocante:
- labetolol
- carvedilol
- proxadolol

IV. După mecanismul de acțiune:

a) Golirea depozitelor granulare de norepinefrină și epinefrină:
- reserpina
- guanetidina

b) Inhibarea eliberării norepinefrinei din depozitele granulare:
- bretilium

c) Inhibarea biosintezei de norepinefrină și epinefrină:
- metildopa

V. Dopaminoblocantele: separat în capitol distinct
- clorpromazină
- levomepromazină
- droperidol
- metoclopramidă
- domperidon

VI. Blocante pe receptori multipli:
- urapidil.

Preparatele alfa-adrenoblocante

Blocarea α-adrenoreceptorilor contribuie la dilatarea vaselor sanguine și scăderea tensiunii arteriale. Alfa-adrenoblocantele atenuează acțiunea unor astfel de substanțe ca noradrenalina, fenilefrina. Adrenalina pe fondalul α-adrenoblocantelor nu mărește, dar micșorează tensiunea arterială. Ultima se datorește faptului, că la blocarea α-adrenoreceptorilor se manifestă acțiunea stimulatoare a adrenalinei asupra β-adrenoreceptorilor, iar excitarea β_2-adrenoreceptorilor vaselor sanguine generează dilatarea lor și scăderea tensiunii arteriale.

Fentolamina este derivat imidazolinic, alfa-adrenoblocant neselectiv. La administrarea i.v. a fentolaminei se observă un efect hipotensiv de durată scurtă (10-15 min), circulația în vasele pielii, mucoaselor și parțial a mușchilor sporește. Această acțiune este mai pronunțată în acele cazuri, când în geneza spasmului vascular rolul principal îl joacă adrenalina suprarenalelor. Efectul acesta se utilizează în tratamentul maladiilor vaselor periferice (endarteriită, boala Raynaud etc.) și dereglărilor trofice legate de ele (ulcerele gambei, rinita atrofică, modificări degenerative ale corneei,

escare, combustii). Acţiunea *tropodifenului* (tropafenului) este mai pronunţată şi de o durată mai lungă (câteva ore). Preparatul îmbină în sine acţiune alfa-adrenolitică şi atropinică. La utilizarea îndelungată a fentolaminei şi tropafenului efectul lor vasodilatator semnificativ scade.

Se indică în criza hipertensivă din feocromocitom (tumoare de suprarenală) şi în cea provocată de întreruperea bruscă a tratamentului cu clonidină.

La utilizarea alfa$_{1,2}$-, alfa$_1$-adrenoliticelor frecvent evoluează tahicardie, întrucât blocada alfa$_2$-adrenoreceptorilor presinaptici inhibitori conduce la eliberarea suplimentară de noradrenalină din fibrele simpatice cardiace, care activează beta$_1$-adrenoreceptorii, fapt ce poate provoca aritmii, creşterea necesităţii miocardului în oxigen. De asemenea, pot evolua vertij, rinită (tumefierea mucoasei ca urmare a dilatării vaselor), colaps ortostatic, tulburări de ritm cardiac, fenomene dispeptice.

Contraindicaţii: modificări organice la nivelul cordului şi vaselor.

Fenoxibenzamina are acţiune alfa-blocantă cu durată îndelungată (deoarece se leagă de receptori prin legătură covalentă). Se indică pentru prevenirea crizelor hipertensive din feocromocitom şi în spasmele vasculare periferice.

Prazosina (Minipres[R]) blochează selectiv receptorii alfa$_1$-adrenergici situaţi postsinaptic de la nivelul musculaturii netede vasculare, cu scăderea rezistenţei vasculare periferice. Nu prezintă nici un fel de acţiune asupra receptorilor presinaptici (alfa$_2$), care pot fi acţionaţi de noradrenalină, fapt ce duce la scăderea eliberării ulterioare de mediator şi explică absenţa tahicardiei şi a hipersecreţiei de renină (efecte de tip beta-adrenergic, care apar ca răspuns la scăderea tensiunii).

Se indică în hipertensiunea esenţială şi în cea secundară de cauză renală, ca monoterapie la cei la care sunt contraindicate diureticele (diabet, gută) şi beta- adrenoblocantele (astm, diabet, vasculopatii periferice, pusee hipertensive, hipertensiunea circuitului mic, tulburările circulaţiei periferice).

Alte indicaţii ale alfa$_1$-adrenoblocantelor selective (tamsulozină, terazosină, doxazosină etc.) sunt obstrucţia urinară prin hipertrofie de prostată.

Alfa$_1$- adrenoliticele manifestă, în temei, acţiune indirectă asupra funcţiilor cardiace. Ca consecinţă a vasodilataţiei arteriale şi scăderii rezistenţei periferice totale descreşte sarcina ventriculului stâng (postsarcină), diminuează presiunea în circuitul mic, într-o oarecare măsură se dilată vasele venoase, se micşorează recăderea venoasă (presarcina), scade lucrul inimii şi necesitatea miocardului în oxigen. Astfel, alfa$_1$-adrenoliticele uşurează esenţial lucrul inimii, ce permite utilizarea lor în tratamentul insuficienţei cardiace cronice.

Mulţi clinicieni consideră aceste preparate ca de alternativă a tratamentului tradiţional al insuficienţei cardiace cu glicozide cardiace. Ele manifestă asupra miocardului (în primul rând asupra ventriculului stâng) acţiune de cruţare, economisitoare, care contribuie la restabilirea naturală a rezervelor biochimice şi funcţionale. Afară de aceasta, ele sunt cu mult mai inofensive faţă de glicozide şi nu stimulează organul bolnav similar ultimelor, însă anume economisesc rezervele lui, permiţând restabilirea lor.

Piroxanul clorhidrat (Piroxanul[R]), pe lângă proprietăţile farmacologice, caracteristice alfa-adrenoblocantelor, manifestă efect sedativ, antipruriginos, somnifer.

Se utilizează profilactic în caz de cinetoze (rău de mişcare) şi dermatoze alergice, insomnie.

Alcaloizii de ergot fac parte din primii compuşi semisintetici utilizaţi pe larg pentru efectele lor vasoconstrictoare. Această grupă include dihidroergotoxina şi dihidroergotamina.

Aceşti alcaloizi sunt utilizaţi la stimularea contractilităţii uterine postpartum (ergometrina), în tratamentul migrenei.

Nicergolina – alfa$_1$-adrenoblocant cu efect vasodilatator predominant cerebral. Creşte irigaţia sanguină encefalică şi utilizarea oxigenului de către ţesutul nervos. În dozele terapeutice influenţează puţin tensiunea arterială sistemică, însă la pacienţii cu hipertensiune arterială o poate coborî treptat.

Indicaţii: insuficienţă circulatorie cerebrală acută şi cronică, inclusiv ateroscleroza vaselor encefalice, afecţiunile dinamice ale circulaţiei cerebrale, trombozele şi emboliile vaselor creierului, migrenă, bolile obliterante ale vaselor membrelor, boala Raynaud, hipertensiunea arterială şi criza hipertensivă (adjuvant).

Efecte adverse: hipotensiune arterială, vertij, îndeosebi după administrarea i.v. sau i.m., senzaţie de căldură şi înroşirea feţei, somnolenţă, tulburări ale somnului.

Preparatele beta-adrenoblocante

Actualmente preparatele acestui grup ocupă un loc important, iar deseori hotărâtor în tratamentul cardiopatiei ischemice, tulburărilor de ritm cardiac (aritmiilor) şi bolii hipertonice.

Preparatele beta-adrenolitice blochează receptorii respectivi în cord, bronhii, uter şi alte organe, înlăturând toate tipurile de acţiune ale catecolaminelor mediate prin adrenoreceptorii beta$_1$ şi beta$_2$. Beta-adrenoblocantele blochează selectiv sau neselectiv receptorii beta-adrenergici, determinând scăderea contractilităţii şi frecvenţei contracţiilor cardiace (şi, ca urmare, a debitului cardiac), scăderea tonusului simpatic periferic (prin blocarea unor structuri beta-adrenergice centrale), scăderea secreţiei de renină (prin blocarea receptorilor beta-juxtaglomerulari) şi inhibarea eliberării de catecolamine din terminaţiile simpatice (prin blocarea receptorilor beta$_2$-presinaptici, în cazul beta-adrenoblocantelor neselective). Blocajul beta$_2$-adrenoreceptorilor în musculatura netedă se manifestă prin creşterea tonusului bronhiilor, uterului, vaselor. Beta-adrenoliticele blochează multe efecte metabolice ale catecolaminelor (sporirea degradării lipidelor, glicogenului, sporirea metabolismului bazal, temperaturii corporale).

Primii compuşi sintetizaţi cu astfel de proprietăţi, dar care nu au îndeplinit exigenţele terapeutice, au fost diclorizoproterenolul şi propetanolul. A urmat propranololul, compus cu proprietăţi beta-blocante, fără efecte de tip agonist, prototipul compuşilor sintetizaţi ulterior.

Cel mai important în farmacodinamia beta-adrenoblocantelor este acţiunea lor asupra cordului. Ele înlătură componenta cardiacă a reacţiilor compensatorii, însă amplificarea contracţiilor cardiace, produse de administrarea aminofilinei, clorurii de calciu şi glicozidelor cardiace pe fondalul blocajului beta$_1$- adrenoreceptorilor, este păstrată.

Pentru beta-adrenolitice sunt caracteristice următoarele *tipuri de activitate*, îmbinarea diferită a cărora se află la temelia clasificării și utilizării clinice a lor.

1. Efectul beta-adrenolitic specific. Cel mai prețios pentru cardiologie reprezintă preparatele cu acțiune selectivă asupra $beta_1$-adrenoreceptorilor; blocajul concomitent al $beta_2$-adrenoreceptorilor este nefast și servește drept cauză a majorității complicațiilor (reducerea circulației coronariene, înrăutățirea circulației în membre, spasmul bronhiilor).

2. Prezența „activității simpatomimetice intrinsece", adică capacității preparatelor de a manifesta activitate beta-adrenomimetică proprie și, totodată, de a bloca influența simpatoadrenergică asupra cordului. La aceste preparate este mai puțin pronunțată capacitatea de a provoca insuficiența ventriculului stâng, drept consecință a pierderii funcției tonizante de adaptare a inervației simpatice.

3. Efectul membranostabilizator (propranolol, pindolol, metoprolol etc.), asemănător cu acțiunea anestezicelor locale. Acest efect este rezultatul blocadei canalelor de sodiu și se poate manifesta în sistemul de conductibilitate al cordului, în fibrele nervoase, neuroni. Însă la utilizarea sistematică a preparatelor, concentrația lor nu atinge nivelul necesar pentru acțiunea membranostabilizatoare semnificativă. Unele preparate (propranolol, metoprolol) penetrează satisfăcător în SNC și manifestă activitate psihosedativă moderată, inhibă includerea în reacție a centrului cardiac și vasomotor.

Efectul $beta_1$-adrenolitic este principal, care se exprimă prin descreșterea gradului de control al sistemului simpatoadrenergic asupra funcției cardiace, de unde și provine denumirea lor de cardioselective.

$Beta_1$-adrenoblocantele se caracterizează prin trei tipuri de acțiune: antianginoasă, antiaritmică și antihipertensivă.

1. Acțiunea antianginoasă se datorește abolirii efectelor inotrope și cronotrope pozitive ale catecolaminelor (diminuarea forței și frecvenței contracțiilor cardiace), ceea ce contribuie la reducerea necesității miocardului în oxigen. Concomitent, preparatele nominalizate blochează efectele metabolice ale catecolaminelor (amplificarea proceselor de glicogenoliză, lipoliză, metabolismului alcalin), fapt ce de asemenea, favorizează acțiunea antianginoasă, întrucât reducerea rezervelor energetice ale miocardului și redistribuirea circulației coronariene avantajează focarul ischemizat.

2. Acțiunea antiaritmică rezultă din diminuarea excitabilității și automatismului sistemului de conducere a cordului, deoarece preparatele blochează beta-receptorii nodului sinusal.

3. Efectul hipotensiv este indus de micșorarea debitului cardiac și activității sistemului renin-anigiotensină. Sub influența beta-adrenoblocantelor rezistența vasculară periferică poate crește reflector datorită reducerii debitului cardiac.

Preparatele beta-adrenoblocante influențează nu numai sistemul cardiovascular, dar și alte sisteme de organe. Astfel, exercitând acțiune deprimantă asupra SNC, preparatele nu permit concentrarea atenției în timpul conducerii autovehiculelor, pot exercita acțiune stimulatoare asupra miomerului și bronșiilor.

Atenololul – beta-adrenolitic cardioselectiv fără proprietăți simpatomimetice intrinsece sau membranostabilizatoare. Este hidrosolubil și depășește cu greu bariera hematoencefalică, ceea ce explică lipsa efectelor centrale (nu provoacă tulburări

ale somnului sau de ordin emoțional). Afinitatea sa pentru receptorii $beta_1$ este de 3 ori mai mare decât pentru $beta_2$ și este mai puțin periculos pentru bolnavii de astm bronșic. Manifestă acțiune inotrop-, dromotrop-, batmotrop- și cronotrop-negativă, optimizând lucrul inimii.

Metoprololul – beta-adrenoblocant cardioselectiv fără activitate simpatomimetică sau membranostabilizatoare. În doze mari poate bloca și $beta_2$-adrenoreceptorii bronhiilor. Scade influența simpatică asupra inimii, are proprietăți antihipertensive, antianginale și antiaritmice, acțiune inotrop-, batmotrop-, dromotrop- și cronotrop-negativă, scade necesarul miocardului în oxigen. Reduce numărul și intensitatea crizelor anginoase, crește toleranța la sarcina fizică. Reduce mortalitatea de infarct miocardic, datorită limitării zonei necrotice și prevenirii aritmiilor ventriculare fatale și previne reinfarctul.

Betaxololul – $beta_1$-adrenolitic cardioselectiv cu efect durabil fără acțiune simpatomimetică intrinsecă. Acțiunea membranostabilizatoare este slabă. Are efect antihipertensiv și previne creșterea tensiunii arteriale provocate de sarcina fizică sau tensiunea psihoemoțională. În doze terapeutice n-are efect cardiodepresiv. Nu influențează metabolismul glucozei, nu micșorează efectul bronhodilatator al beta adrenomimeticelor. Nu reține sodiul în organism. În administrarea topică în oftalmologie reduce tensiunea intraoculară fără a provoca mioză sau afecțiuni ale acomodării, se absoarbe slab.

Beta-adrenoliticele neselective

Propranololul blochează atât $beta_1$-, cât și $beta_2$-adrenoreceptorii. Intră în competiție cu agenții stimulanți ai beta-receptorilor. Are efect inotrop- și cronotrop-negativ, antihipertensiv.

Efectul antihipertensiv se explică prin: a) scăderea debitului cardiac; b) inhibiția eliminării reninei din rinichi; c) diminuarea tonusului simpatic.

Fiind utilizat sistematic, scade tensiunea arterială. În primele zile de administrare, tensiunea arterială poate să nu se modifice, deoarece propranololul inițial mărește tonusul vaselor sanguine (blocarea $beta_2$-adrenoreceptorilor). Administrarea ulterioară a propranololului face ca vasele sanguine să se dilate (reacția vaselor la diminuarea îndelungată a debitului cardiac) și ca urmare tensiunea arterială scade.

Acțiunea antianginoasă se datorează micșorării necesarului miocardului în oxigen grație reducerii lucrului inimii (micșorarea frecvenței cardiace, puterii contracției miocardului și scăderii tensiunii arteriale). Efectul antiaritmic este rezultatul reducerii influenței simpatice asupra miocardului și reducerii conductibilității A-V în tahicardiile supraventriculare și cele produse de catecolamine. Propranololul are și acțiune antimigrenoasă cu mecanism încă nedefinit.

Timololul este un beta-blocant neselectiv. Este utilizat preferențial în tratamentul glaucomului. Se prescrie și în tratamentul hipertensiunii arteriale și anginei pectorale.

Oxprenololul – beta-adrenoblocant neselectiv fără activitate simpatomimetică intrinsecă. Are acțiune antianginoasă, antihipertensivă și antiaritmică. Micșorează automatismul nodului sinusal, reduce conductibilitatea A-V, nu influențează frecven-

ța cardiacă și contractilitatea miocardului în repaos, însă reduce frecvența cardiacă în sarcina fizică sau emoțională.

Pindololul – beta-adrenoblocant cu acțiune simpatomimetică intrinsecă (agonist - antagonist). Manifestă acțiune antihipertensivă, antianginoasă și antiaritmică. Nu modifică frecvența cardiacă în repaos, scade frecvența cardiacă în sarcina fizică și psihică. Nu influențează metabolismul lipidic și glucidic. Activitatea simpatomimetică intrinsecă reduce riscul evoluției insuficienței cardiace, bronhospasmului și afecțiunilor circulației periferice.

Indicațiile beta-adrenoblocantelor:

- hipertensiune arterială stadiul I și HTA la tineri, ca monoterapie și în asociere cu alte categorii de antihipertensive, în celelalte forme de hipertensiune;
- puseul hipertensiv din feocromocitom, în asociere cu fentolamina;
- reducerea hipertensiunii portale din ciroza hepatică, pentru a reduce frecvența și gravitatea sângerărilor din varicele esofagiene;
- glaucom (determină reducerea presiunii intraoculare);
- angina pectorală cronică stabilă și infarctul miocardic acut fără instabilitate hemodinamică (pentru efectul antianginos);
- tahiaritmiile supraventriculare (pentru efectul antianginos);
- cardiomiopatia hipertrofică;
- hemoragie uterină în parturitie (naștere) și perioada postoperatorie;
- hipertireoză, migrenă în asociere cu alte preparate.

Reacții adverse comune ale beta-blocantelor: scăderea frecvenței sinusale, încetinirea conducerii atrioventriculare, deprimarea contractilității miocardice, spasme vasculare periferice, bronhospasm, control dificil al glicemiei la diabetici prin scăderea toleranței la glucoză și amplificarea acțiunii medicației hipoglicemiante, creșterea concentrației plasmatice a trigliceritelor și scăderea fracțiunii HDL.

Contraindicații: bradicardie sinusală, bloc atrioventricular, insuficiență cardiacă, astm, diabet zaharat, obezitate, vasculopatii periferice.

Alfa-, beta-adrenoliticele (labetololul, carvedilolul) blochează concomitent alfa$_1$-, beta$_1$- și beta$_2$-adrenoreceptorii. Blocând alfa$_1$- adrenoreceptorii vasculari, preparatele scad tensiunea arterială, postsarcina. Totodată, frecvența contracțiilor cardiace și debitul cardiac nu se modifică sau se modifică neesențial. Acțiunea antihipertensivă se determină în temei de componenta vasculară, evoluează lent și depinde de doză. Labetololul cu succes se utilizează în tratamentul hipertensiunii arteriale, puseelor hipertensive, feocromocitom, de asemenea, în insuficiența cardiacă moderată. Rar se poate observa hipotensiune posturală. Carvedilolul se deosebește prin acțiune mai îndelungată și se utilizează în hipertensiunea arterială o dată în zi.

6.3. Simpatoliticele

Inhibiția selectivă a inervației simpatice poate fi realizată prin diverse căi: a) prin intervenirea în sinteza mediatorului (metildopa); b) prin epuizarea rezervelor de noradrenalină în terminațiile postganglionare (reserpina, guanetedina); c) prin blocajul eliminării mediatorului din terminațiile nervilor simpatici (bretiliu). Aceasta propriu-zis și este clasificarea neurosimpatoliticelor. În toate cazurile rezultatul final

al acțiunii lor este diminuarea transmiterii impulsurilor de la terminațiunile nervoase simpatice la organele respective. Consecutiv este anulat răspunsul la stimularea simpatică, scade tonusul vascular, reactivitatea reflectorie a sistemului cardiovascular la diferiți stimuli, tensiunea arterială, mai ales, dacă a fost majorată. Diminuează modificările metabolice, legate de activarea sistemului simpatoadrenergic. Este important, încă o dată de menționat, că blocajul simpatic are loc la nivelul presinaptic și că adrenoreceptorii organelor (vasele, cordul etc.) nu sunt atinși și pe deplin își păstrează sensibilitatea la catecolamine. Cu ajutorul acestora se pot corecta reacțiile nedorite legate de supradozarea simpatoliticelor. Creșterea indirectă a activității sistemului parasimpatic conduce la oprirea secreției și peristaltismului tractului gastrointestinal, bradicardie, mioză etc.

Indicațiile: boala hipertonică predominant de tip hiperkinetic (reserpina), formele grave ale ei cu tensiune înaltă și stabilă (guanetidina), tahiaritmiile și extrasistoliile ventriculare (bretiliu).

Reserpina, alcaloid din plantă *Rauwolfia serpentina*, care crește în India, are proprietate de a se acumula în membrana veziculelor din terminațiile fibrelor adrenergice. Ea formează complexe cu ATP-ul și scindează legătura acestuia cu noradrenalina; dereglează procesul de depozitare a noradrenalinei în vezicule, inhibă recaptarea catecolaminelor și dereglează sinteza lor. Ca urmare scade conținutul de noradrenalină în terminațiile fibrelor adrenergice, ceea ce duce la tulburarea transmisiei excitației în sinapsele adrenergice.

Reserpina străbate ușor bariera hematoencefalică și reduce conținutul noradrenalinei în SNC, ceea ce determină acțiunea sedativă și moderat antipsihotică a preparatului. Din aceste considerente, reserpina este inclusă și în grupa preparatelor antipsihotice (neuroleptice). Reserpina favorizează și somnul, amplifică acțiunea preparatelor halucinogene și narcotice, inhibă neînsemnat respirația, scade temperatura corpului.

Efectul hipotensiv al *reserpinei* rezultă din acțiunea ei periferică (simpatolitică). Tensiunea arterială la utilizarea *reserpinei* scade lent, efectul maxim înregistrându-se la câteva zile. Hipotensiunea generată de administrare îndelungată a *reserpinei* se datorează reducerii rezistenței vasculare periferice și inhibării reflexelor presorii. Inhibiția de către *reserpină* a inervației adrenergice contribuie la prevalența efectelor colinergice, manifestată prin bradicardie, creșterea secreției și activității motorii a tractului gastrointestinal, mioză.

Metildopa (***Aldomet***[R], ***Dopegit***[R]) penetrează prin bariera hematoencefalică în SNC, unde ca urmare a decarboxilării se transformă în alfa-metilnoradrenalină (mediator fals), stimulator activ al alfa$_1$-adrenoreceptorilor centrali. Metildopa dereglează, de asemenea, biosinteza catecolaminelor, reduce concentrația noradrenalinei, înlăturând-o din terminațiunile nervoase. Totodată, însuși mediatorul fals se conjugă cu alfa$_1$-adrenoreceptorii mușchilor netezi ai vaselor, diminuând astfel efectul presor al noradrenalinei. Concurența menționată se soldează cu atenuarea acțiunii vasoconstrictoare și scăderea tensiunii arteriale. Efectul hipotensiv se instalează la 4-6 ore de la administrare și durează 2 zile.

Metildopa micşorează frecvenţa contracţiilor cardiace, ameliorează circulaţia renală, amplifică diureza, manifestă efect sedativ, potenţează acţiunea halucinogenelor şi neurolepticelor.

Utilizarea preparatului poate fi însoţită de: somnolenţă, depresie, leucopenie, dereglarea funcţiei hepatice.

Guanetedina pătrunde în terminaţiile nervoase şi stabilizează membrana presinaptică, împiedicând eliberarea noradrenalinei, care rămâne blocată în butonul presinaptic. Astfel, guanetedina determină „bloc presinaptic", cu diminuarea controlului simpatic asupra vaselor, cu hipotensiune.

Guanetedina se foloseşte ca antihipertensiv în unele forme de hipertensiune arterială severă. Produce însă reacţii adverse severe – hipotensiune ortostatică, agravarea cardiopatiei ischemice etc.

Domeniul preferenţial de utilizare a simpatoliticelor este hipertensiunea arterială esenţială.

Efecte adverse. Somnolenţă, depresie, rinită, amplificarea secreţiei gastrice, creşterea motilităţii tractului gastrointestinal (spasmul gastric şi intestinal, diaree).

Contraindicaţii. Ulcer gastrointestinal, maladii hepatice şi renale, boli organice ale sistemului cardiovascular, sarcina, stări depresive.

Tabelul 31

Medicamentele cu influenţă asupra sistemului adrenergic

Denumirea preparatului	*Prezentare*	*Mod de administrare*
	Adrenomimetice	
Clorhidrat de epinefrină Epinephrini hydrochloridum	Fiole, sol. 0,1% câte 1ml, Flacoane, soluţie 0,1% câte 10 ml (pentru utilizare externă)	Subcutanat, intramuscular, câte 0,0003-0,00075g (0,3-0,75ml). În cavitatea conjunctivală câte 1-2 picături de soluţie pe mucoase, în hemoragie din bontul pulpei dentare se introduce meşe îmbibate cu sol. 0,1%.
Hidrotartrat de norepinefrină Norepinephrini hydrotartras	Fiole, sol. 0,2% câte 1ml	Intravenos (perfuzie), câte 0,004-0,008g (2-4 ml), dizolvând în 1000 ml soluţie 5% de glucoză.
Fenilefrină Phenylephrinum	Pulbere Fiole, soluţie 1% câte 1ml	Per os, câte 0,01-0,025g. Subcutanat, intramuscular câte 0,003-0,005g (0,3-1ml dizolvând în 40 ml soluţie 40% de glucoză). Intravenos (lent) în perfuzie câte 1-2 ml dizolvând în 250-500 ml soluţie 5% de glucoză.
	Picături oftalmice, sol. 1-2%.	În cavitatea conjunctivală câte 2-3 picături de soluţie de 1-2%.

Nafazolină Naphazolinum	Flacoane, soluție 0,1%, 0,05% câte 10 ml.	În cavitatea nazală câte 1-2 picături soluție de 0,05-0,1%.
Xilometazolină Xylometazolinum	Flacoane, soluție 0,05% şi 0,1%, câte 10 şi 25 ml	În cavitatea nazală, câte 1-2 picături de 1-3 ori pe zi.
Dobutamină Dobutaminum	Flacoane, soluție 1,25% câte 20 ml, Fiole, soluție 5% câte 5 ml, Flacoane, câte 0,25 substanță uscată.	Intravenos (perfuzie), câte 250-500 ml, dizolvând în soluție izotonică de clorură sodică sau sol 5% de glucoză.
Izoprenalină Izoprenalinum	Fiole, soluție 0,5% câte 1 ml.	Intravenos (perfuzie), dizolvând în soluție 5% de glucoză.
Salbutamol Salbutamolum	Comprimate, câte 0,002 g şi 0,004 g, Flacoane, câte 10 ml, Comprimate retard câte 0,004-0,008 g. Fiole, soluție 0,125% câte 2 ml şi 0,1% câte 2,5 ml. Fiole, soluție 0,1% câte 5 ml. Aerosol dozat (100, 200 şi 400 doze)	Per os câte 0,002 g Aerosol pentru inhalații (1 inhalație – 0,0001 g). Câte 1 comprimat de 2 ori pe zi. Inhalatii câte 2-4 ml de 3-4 ori pe zi. Intravenos (perfuzie) câte 5-10 ml dizolvând în 500 ml soluție izotonică de clorură sodică, din calculul câte 20-40 picături pe minut. Inhalator, câte 1-2 inhalații de 3-4 ori pe zi.
Simpatomimetice		
Dopamină Dopaminum	Fiole, soluție 0,5%, 1%, 2%, 4% câte 5 ml şi 10 ml	Intravenos (perfuzie) cu viteza de 100-250 mcg/min.
Adrenoblocante		
Prazosină Prazosinum	Comprimate, câte 0,001; 0,002; 0,0005 g	Per os, câte 0,0005-0,002 g câte 2-3 ori pe zi
Proroxan Proroxanum	Comprimate, câte 0,015 g, Fiole, sol. 1% câte 1 ml	Peroral, câte 1-2 comprimate de 1-3 ori pe zi. Intramuscular (subcutan), câte 1-3 ml de 1-3 ori pe zi
Propranolol Propranololum	Comprimate, câte 0,025; 0,01; 0,04; 0,08; 0,12 g Fiole, soluție 0,1% câte 1 ml şi 5 ml Capsule retard, câte 0,08 şi 0,16 g	Per os, câte 0,01-0,04 g. Intravenos, câte 1-10 ml. Peroral, câte 1 capsulă pe zi.
Atenolol Atenololum	Comprimate, câte 0,025; 0,05; 0,01 g	Per os, câte 0,025-0,05 g de 1-2 ori pe zi.

Continuare tabelul 31

Talinolol Talinololum	Draje, câte 0,05; 0,1 g. Fiole, soluţie 0,2% câte 5 ml	Per os, câte 0,05-0,1g. Intravenos lent, câte 5 ml.
Simpatolitice		
Reserpină Reserpinum	Comprimate 0,0001g; 0,00025 g Fiole, soluţie 0,25% câte 1 ml	Per os, câte 0,00005-0,0001g. Intramuscular (i.v.) lent, câte 1 ml
Guanetidină Guanetidinum	Comprimate, câte 0,025 g	Per os, câte ½-1 comprimat o dată pe zi

FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Majoritatea covârşitoare a substanţelor medicamentoase (dacă penetrează bariera hemato-encefalică) exercită acţiune diversă asupra SNC. Deseori acţiunea centrală are repercursiuni nedorite. Numai preparatele care exercită acţiune benefică la nivelul SNC şi pot fi utilizate în practica neurologică, constituie un grup farmacologic separat denumit „preparate, care influenţează funcţiile SNC".

Elucidarea mecanismului de acţiune a medicamentelor din grupul dat este dificilă datorită circumstanţelor, că în diverse zone ale creierului transmisia excitaţiei nervoase este asigurată de multipli mediatori: acetilcolina, noradrenalina, adrenalina, dopamina, serotonina, acidul gama-aminobutiric (GABA), histamina etc.

Rezultanta acţiunii neurotropelor se poate manifesta atât prin inhibiţia, cât şi prin stimularea funcţiilor SNC. În baza acestui criteriu este prezentată următoarea clasificare:

A. Inhibitoare ale funcţiei SNC

1. Anestezicele generale
2. Alcoolul etilic
3. Hipnoticele
4. Antiepilepticele
5. Antiparkinsonienele
6. Analgezicele opiacee
7. Antipsihoticele (neurolepticele)
8. Anxioliticele (tranchilizantele)
9. Sărurile de litiu
10. Sedativele
11. Relaxantele musculare polisinaptice (miorelaxantele)

B. Stimulante ale funcţiei SNC

1. Stimulantele psihomotorii
2. Nootropele
3. Actoprotectoarele
4. Adaptogenele
5. Antidepresivele
6. Analepticele

În capitolul acesta vor fi prezentate următoarele grupe de medicamente:

- anestezicele generale
- hinoticele
- alcoolul etilic
- anticonvulsivantele simptomatice
- analgezicele
- antipsihoticele
- transchilizantele
- sedativele.

Capitolul VII. INHIBITOARE ALE FUNCŢIEI SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

7.1. Anestezicele generale

Anestezicele generale sunt un grup complex de substanţe medicamentoase, cu efecte inhibitoare asupra sistemului nervos central, care generează starea de anestezie generală. Prin definiţie, ultima reprezintă o suspendare completă şi reversibilă a funcţiilor sistemului nervos central, exprimată prin somn narcotic, din care bolnavul nu poate fi temporar trezit, analgezie, dispariţia reflectivităţii şi, în grade diferite, relaxarea musculaturii striate. Acţiunea anestezicelor generale se realizează la nivelul axului cerebrospinal, deprimarea începând cu zonele din etajul cortical şi continuând cu cele din etajul subcortical. Ultimele inhibă funcţiile vitale, fiind controlate de centrii bulbari. În final, apare o abolire completă a funcţiilor SNC, menţinută pe durata administrării anestezicului.

Stomatologii au avut un rol major în recunoaşterea şi folosirea substanţelor anestezice. Astfel, stomatologul Horace Weells, în 1844, folosind protoxidul de azot, efectuează o extracţie, pacientul neresimţând nici o durere. Ulterior, tot un stomatolog, Morton W.T. demonstrează efectul anestezic al eterului etilic.

Un anestezic ideal ar trebui: să aibă acţiune anestezică în concentraţii care să permită o oxigenare bună a ţesuturilor; să fie stabil chimic, neinflamabil, netoxic, uşor administrabil, să producă o inducţie şi o trezire rapidă şi să nu influenţeze semnificativ funcţiile vitale (respiratorie şi cardiovasculară).

Perioada de timp de la administrarea anestezicelor generale (eterul etilic) şi până la instalarea stării de narcoză se împarte în mai multe perioade. Cunoaşterea acestora este absolut necesară pentru stabilirea profunzimii anesteziei şi a momentului optim pentru declanşarea intervenţiei chirurgicale şi, de asemenea, pentru prevenirea apariţiei unor incidente nedorite legate în cursul procesului anestezic.

Anestezia generală se desfăşoară pe parcursul următoarelor perioade şi faze:

Perioada de inducţie se caracterizează prin analgezie, amnezie, respiraţii neregulate şi apariţia unor fenomene excitorii, generate de suprimarea unor mecanisme inhibitoare (deprimarea celulelor Golgi tip II).

Perioada de inducţie poate fi subîmpărţită în două faze:

- *faza de analgezie iniţială (raush),* manifestată prin diminuarea progresivă a stării de inconştienţă, bolnavul rămânând prezent în mediu, scăderea sensibilităţii dureroase, amnezie. Percepţia senzorială este păstrată. Pe parcursul acestei faze pot apare halucinaţii, euforie, vise;
- *faza de excitaţie sau delir instalată odată cu pierderea cunoştinţei. Pe par-*

cursul acestei faze apar fenomene de excitație psihomotorie, tonus muscular crescut, respirație accelerată și neregulată, tahicardie, creșterea moderată a tensiunii arteriale, midriază nepronunțată.

Perioada de anestezie generală – propriu-zisă este caracterizată prin somn narcotic, din care bolnavul nu poate fi temporar trezit prin stimuli externi, analgezie, abolirea percepțiilor senzoriale, relaxarea musculaturii striate. În evoluția acestei perioade se disting trei faze:

▪ *faza de somn narcotic superficial*, caracterizată prin analgezie, tonus muscular crescut, inhibiția reflexului de clipire, diminuarea reflexului faringian, laringian și peritoneal, midriază discretă;

▪ *faza de somn narcotic profund (de anestezie chirurgicală) consemnată de dispariția treptată a* reflexelor, relaxarea musculaturii striate, scăderea frecvenței și creșterea amplitudinii mișcărilor respiratorii, scăderea moderată a tensiunii arteriale, normalizarea diametrului pupilar;

▪ *faza de alarmă (de paralizie medulară - pretoxică) se exprimă prin tulburarea* marcată a respirației ca urmare a paraliziei musculaturii respiratorii, scăderea tensiunii arteriale și abolirea reflexului pupilar fotomotor.

Perioada toxică marcată de abolirea respirației spontane, colaps, stop cardiac, midriază fixă și exitus.

Această împărțire a anesteziei generale în perioade și faze este caracteristică eterului etilic și poate fi cu greu aplicată substanțelor anestezice moderne, care sunt mult mai active și la care perioadele și fazele narcozei se desfășoară mult mai rapid, suprapunându-se unele cu celelalte. Dificultățile de apreciere a fazelor anesteziei sunt amplificate de utilizarea medicației preanestezice, la care se apelează pentru potențarea acțiunii anestezice, pentru calmarea bolnavului, obținerea unei inducții rapide și plăcute, scăderea dozei totale de anestezic, potențarea efectului relaxant asupra musculaturii striate al anestezicului, potențarea analgeziei generate de narcotic, evitarea accidentelor cardiace, apărute ca urmare a stimulării simpatice, împiedicarea hipersalivației, hipersecreției traheo-bronșice sau a vomei. Cel mai frecvent, se apelează în preanestezie la administrarea de *anticolinergice* de tipul *atropinei, anxiolitice (diazepam, midazolam), neuroleptice (droperidol).*

Pentru realizarea inducției anestezice se apelează la hipnotice *barbiturice cu acțiune de durată ultrascurtă (tiopental sodic, metohexital sodic), propofol, ketamină, analgetice majore opioide (petidină, pentazocină, fentanyl, sufentanyl, alfentanyl)* și *blocante neuromusculare cu depolarizare prelungită (succinilcolină) sau antidepolarizante (pancuroniu, piperacuroniu, vecuroniu, rocuroniu, atracurium* etc).

Clasificarea anestezicelor generale

1. Anestezice generale inhalatorii:

- *lichide volatile:* halotan, enfluran, izofluran, eter pentru narcoză (eter dietilic), metoxifluran, tricloretilen, cloretil;
- *substanțe gazoase:* protoxid de azot, ciclopropan.

2. Anestezice generale intravenoase:

- nebarbiturice;
- oxibutirat de sodiu, droperidol, hidroxidionă (structură sterolică), ketamină, propofol, etomidat;
- barbiturice: hexobarbital, tiopental, metohexital.

Mecanisme de acțiune ale narcoticelor

Mecanismele de acțiune ale anestezicelor nu sunt încă elucidate; se cunoaște, însă, că anestezicele inhalatorii nu posedă un receptor specific, acțiunea lor fiind de natură fizică. Profunzimea anesteziei este determinată de numărul moleculelor de anestezic la nivelul locului specific de acțiune, care se presupune a fi membrana celulară. În cazul narcoticelor, corelația doză-efect este de tip liniar.

Există mai multe teorii care încearcă să explice deprimarea funcțiilor neuronale de către anestezicele generale.

Notă. Actualmente eterul etilic nu se mai utilizează ca anestezic general.

Se poate afirma că anestezicele generale sunt substanțe lipofile, care interacționează cu părțile hidrofobe ale proteinelor, producând distorsiuni reversibile ale membranelor celulare și intracelulare, ceea ce determină perturbarea sau blocarea funcției canalelor ionice. Acest fapt produce hiperpolarizare membranară (prin activarea canalelor de potasiu sau clor sau prin blocarea influxului de sodiu), scăderea excitabilității și inhibiția neuronilor din diferitele zone ale sistemului nervos central. Astfel, analgezia inițială este consecința deprimării neuronilor din coarnele posterioare ale măduvei spinării. Faza de excitație constatată poate fi explicată prin deprimarea celulelor Golgi II, care au funcție inhibitorie, iar perioada de anestezie generală propriu-zisă este determinată de deprimarea progresivă a sistemului reticulat activator ascendent și a măduvei spinării, fapt ce explică abolirea reflectivității și relaxarea musculaturii striate. Centrii respiratori și cardiovasomotori, localizați la nivel bulbar, sunt ultimii deprimați, ei fiind cei mai vechi filogenetic și cel mai puțin sensibili. Deprimarea lor apare la concentrații toxice de anestezic și se exprimă prin stop cardiorespirator și exitus, dacă nu se intervine urgent.

Anestezice generale inhalatorii

Față de preparatele anestezice se înaintează următoarele cerințe: instalarea rapidă a narcozei în lipsa stadiului de excitație, profunzime suficientă, dirijabilitate satisfăcătoare, lipsa efectelor indezirabile, preț accesibil.

Caracterizarea calitativă a inofensivității preparatelor anestezice prezintă *limita anestezică* – diferența dintre concentrația minimă, la care preparatul provoacă anestezie și concentrația toxică minimă, care induce inhibarea centrelor de importanță vitală. Valoarea înaltă a acestui indice este o dovadă certă a inofensivității preparatului dat.

Anestezicele inhalatorii sunt substanțe liposolubile, cu coeficient de partiție mare. Ele se administrează pe cale pulmonară, cu ajutorul măștii Ambu sau Ruben, sau a sondei de intubație, conectată la un aparat care asigură un volum constant de narcotic în unitatea de timp.

Pătrunderea anestezicului inhalator în organism depinde de concentrația acestuia în aerul inspirat, de difuziunea prin membrana alveolară, de ventilația pulmonară, de solubilitatea în sânge și de gradientul de concentrație arteriovenos.

Majoritatea preparatelor pentru anestezie inhalatorie se distribuie uniform în organism și se elimină prin pulmoni sub formă neschimbată.

Efectele anestezicelor generale inhalatorii asupra diverselor aparate și sisteme

Efecte asupra sistemului nervos central. Anestezicele inhalatorii determină creșteri variabile ale fluxului sanguin cerebral, ca urmare a vasodilatației cerebrale pe care o provoacă. Acest efect nu are aceeași intensitate pentru toate *anestezicele inhalatorii* și este autolimitat în timp. Astfel, fluxul sanguin cerebral se normalizează după două ore de administrare a *halotanului.*

Anestezicele generale volatile au tendința de a scădea necesitățile metabolice de oxigen la nivel cerebral, cea mai accentuată reducere observându-se la *izofluran.* În plus, se constată un efect protector mai puternic față de ischemia cerebrală, comparativ cu *halotanul. Izofluranul și desfluranul* se pare că posedă o curbă de corelație mai avantajoasă între necesitățile metabolice cerebrale în oxigen și fluxul sanguin cerebral, explicată printr-o creștere mai puțin accentuată a fluxului sanguin la creșterea $PaCO_2$.

În cazul scăderii complianței intracraniene, creșterea fluxului sanguin cerebral, ca urmare a acțiunii *anestezicelor inhalatorii,* se însoțește de creșterea atât a volumului sanguin cerebral, cât și a presiunii intracraniene. De asemenea, ele pot altera temporar mecanismele care controlează producerea și drenajul lichidului cefalorahidian.

În prezența unei hipocapnii moderate, *izofluranul* determină creșteri mai puțin periculoase ale presiunii intracraniene, comparativ cu *enfluranul* sau cu *halotanul.*

Enfluranul este singurul *anestezic inhalator* care posedă capacitatea de a genera electroencefalografic complexe vârf-undă (asemănătoare cu cele din epilepsie), fapt accentuat de hipocapnie.

Anestezicele inhalatorii determină reducerea amplitudinii și creșterii timpului de latență a potențialelor evocate, înregistrate la nivelul componentelor somatosenzoriale corticale.

Efecte respiratorii. *Anestezicele inhalatorii* provoacă scăderea dependentă de doză a ventilației pulmonare, cu creșterea $PaCO_2$. Scăderile volumului curent sunt doar parțial compensate prin creșterea frecvenței respirațiilor, astfel că ventilația alveolară este redusă.

Administrarea asociată a *anestezicelor volatile* și a *protoxidului de azot* determină, pentru aceeași valoare a MAC (concentrației minime alveolare), o creștere mai mică a $PaCO_2$, comparativ cu administrarea unimomentană a anestezicului volatil.

Anestezicele volatile au acțiune deprimantă asupra funcției musculaturii în mișcările respiratorii: în cursul unei anestezii profunde, la fiecare mișcare inspiratorie apare o deprimare a spațiilor intercostale și o bombare a abdomenului.

Administrarea *anestezicelor inhalatorii* deprimă, dependent de doza utilizată, mecanismele de control ale ventilației. Astfel, chiar concentrațiile subanestezice, de

0,1 MAC, provoacă o scădere a ventilației pulmonare, care este suficientă pentru a se constata apariția hipoxemiei. Asistarea respirației, făcută în scopul înlăturării hipoxemiei, poate determina suprimarea respirațiilor spontane, dacă determină o scădere a $PaCO_2$ cu mai mult de 5 mm Hg.

Majoritatea *anestezicelor inhalatorii* provoacă scăderea rezistenței în căile respiratorii, ca urmare a creșterii calibrului acestora prin bronhodilatație. Dintre ele, *halotanul* pare a avea cel mai pronunțat efect bronhodilatator, fiind preferat la bolnavii cu astm.

Anestezicele volatile se pare că nu influențează raportul ventilație/perfuzie la nivelul alveolelor pulmonare, îndepărtându-se astfel riscul de apariție a vasoconstricției pulmonare hipoxice.

Efecte cardiovasculare. *Anestezicele volatile* determină scăderea tensiunii arteriale, dependentă de doză și de substanța administrată. Diminuarea tensiunii arteriale este rezultatul scăderii debitului cardiac *(halotan, enfluran)* sau al vasodilatației periferice *(izofluran)*.

Protoxidul de azot provoacă o reacție simpatomimetică moderată, manifestată prin creșterea rezistențelor vasculare sistemice și pulmonare și previne scăderea tensiunii arteriale, determinată de *anestezicele volatile* (efect benefic în cazul asocierii). Administrarea asociată a *protoxidului de azot* și a *analgeticelor opiacee* poate duce la scăderea tensiunii arteriale și a debitului cardiac.

Debitul cardiac și contractilitatea miocardică (inotropismul) sunt deprimate moderat, acest efect fiind accentuat de administrarea asociată a *blocantelor canalelor de calciu* sau a *blocantelor receptorilor beta-adrenergici*. Distribuția debitului cardiac la nivelul diverselor organe suferă modificări, astfel, se constată creșterea fluxului sanguin cerebral *(halotan)*, a irigației mușchilor scheletici *(izofluran)* și a pielii, în timp ce fluxul sanguin renal, gastrointestinal și hepatic scad.

Funcția cronotropă este moderat influențată, de *anestezicele volatile*, ca urmare a efectului depresor direct asupra nodulului sino-atrial. În cazul *izofluranului*, se constată o creștere a frecvenței cardiace, probabil, datorită reacției baroreceptorilor față de scăderea presiunii arteriale. Dimpotrivă, în cursul anesteziei generale cu *halotan* nu se constată decât o modificare minimă a frecvenței cardiace la scăderea tensiunii arteriale, datorată, probabil, afectării activității baroreceptorilor.

Halotanul posedă cele mai accentuate proprietăți proaritmogene, ca urmare a capacității sale de a crește concentrația plasmatică de *adrenalină*. *Enfluranul* și mai ales *izofluranul* provoacă mai rar aritmii.

Circulația coronariană poate fi influențată de administrarea *anestezicelor volatile*, ca urmare a perturbării raportului dintre fluxul sanguin coronarian și necesitățile de oxigen ale miocardului. Astfel, *izofluranul* produce, în condiții de reducere a presiunii de perfuzie coronariană, vasodilatația arteriolelor care irigă miocardul, putând să apară fenomenul de „furt sanguin" în zonele în care există stenoze arteriale de natură aterosclerotică. În acest fel, crește riscul de instalare a infarctului miocardic, deoarece coronarele stenozate sunt rigide (ca urmare a existenței plăcilor de aterom), fapt ce conduce la devierea sângelui prin coronarele neafectate.

Efecte asupra aparatului genito-urinar. Toate *anestezicele volatile* determină scăderea fluxului sanguin, a ratei de filtrare glomerulară și diurezei.

Anestezicele volatile provoacă relaxarea musculaturii uterine, favorizând pierderile sanguine în intervențiile chirurgicale ginecologice. De asemenea, ele penetrează bariera placentară, exercitând efecte deprimante cardiorespiratorii asupra fătului.

Efecte asupra musculaturii striate. La acest nivel, *anestezicele volatile* au proprietăți relaxante neuromusculare și potențează efectul *curarizantelor antidepolarizante*, în ordinea: *izofluran* > *enfluran* > *halotan* > *protoxid de azot.*

Reprezentanți:

Eterul etilic, după cum s-a menționat, actualmete nu se mai utilizează ca anestezic.

Halotanul (Narcotan[R], Fluothane[R]) – este o hidrocarbură halogenată, cu aspect de lichid incolor, neinflamabilă, neexplozibilă, lipsită de efectele iritante respiratorii ale eterului etilic.

Din punct de vedere al potenței anestezice, *halotanul* este un anestezic cu potență medie (concentrația alveolară minimă = 0,77%).

Inducția și revenirea din narcoza cu *halotan* sunt rapide și plăcute, în schimb analgezia și relaxarea musculaturii striate sunt slabe, iar reflexele viscerale sunt în mare parte conservate. Pentru creșterea confortului anestezic, este necesară asocierea de *analgetice majore (opiacee), blocante neuromusculare antidepolarizante* și *atropină* (pentru îndepărtarea riscului de deprimare cardiacă, indusă prin mecanism vagal), ca și infiltrarea mezourilor cu *anestezice locale* de tipul *procainei* sau *lidocainei* (pentru suprimarea reflexelor peritoneale).

Halotanul determină deprimarea moderată a respirației, prin scăderea sensibilității centrului respirator la variațiile $PaCO_2$ (necesită asistarea respirației sau chiar ventilație mecanică), exercită efect bronhodilatator nepronunțat și nu irită arborele traheobronșic. După cum s-a afirmat anterior, *halotanul* poate fi folosit cu succes în anestezie la bolnavii cu astm bronșic asociat.

La nivel cardiovascular, *halotanul* provoacă o deprimare moderată, cu scăderea contractilității, a debitului cardiac și frecvenței cardiace. Riscul de apariție a aritmiilor ectopice este destul de mare, deoarece *halotanul* crește nivelul plasmatic al catecolaminelor și sensibilizează miocardul la acțiunea acestora.

Halotanul determină scăderea diurezei și acumularea ionilor de sodiu ca urmare a scăderii filtrării glomerulare și creșterii secreției de hormon antidiuretic. Din acest motiv, este uneori necesară administrarea postoperatorie de *furosemid.*

Întrucât suprimă contractilitatea miometrului și există risc crescut de sângerare abundentă intra- și postoperatorie, este contraindicat în operațiile cezariene.

La nivel hepatic, *halotanul* determină rar (1/10.000-1/35.000 cazuri) *hepatită halotanică,* manifestată prin icter intens, necroză hepatică, febră, greață, vomă și deces în 30-60% din cazuri. Mecanismul de apariție al acestei suferințe hepatice nu este încă elucidat, dar se presupune intervenția unui mecanism imunoalergic, de sensibilizare a hepatocitelor la acțiunea *halotanului.* Datorită acestui fapt, se recomandă ca repetarea narcozei cu *halotan* să fie (dacă este posibil) evitată.

O altă reacție adversă foarte rară este *hipertermia malignă,* care se manifestă prin creșterea marcată a temperaturii corporale și prin rigiditatea musculaturii striate. Mecanismul acestei reacții adverse este necunoscut, bănuindu-se a fi vorba de o legare anormală a ionilor de calciu la nivel muscular.

Enfluranul – este un eter halogenat, neinflamabil, neexplozibil, cu potență anestezică mai mică decât cea a *halotanului* (concentrația alveolară minimă =1,68%) și proprietăți asemănătoare.

Comparativ cu *halotanul*, revenirea din narcoza cu *enfluran* este mai rapidă și determină o mai bună relaxare a musculaturii striate. Analgezia provocată de *enfluran* este bună, asigurând astfel protecție antișoc, iar intubația oro-traheală poate fi făcută fără administrarea *curarelor*.

Narcoza cu *enfluran* necesită asistarea respirației, deoarece efectul deprimant asupra centrului respirator este mai accentuat, comparativ cu cel al *halotanului*.

Se utilizează în asociere cu oxigenul sau amestecul oxigen + protoxid de azot.

La nivel cardiovascular, acțiunea deprimantă a *enfluranului* este mai redusă, iar riscul de aritmii este mult mai scăzut, față de *halotan*, deoarece nu sensibilizează miocardul la catecolamine.

Enfluranul nu determină reacții toxice hepatice și renale. Reducerea fluxului sanguin renal, a ratei de filtrare glomerulară și a diurezei sunt similare cu cele înregistrate în cazul celorlalte anestezice inhalatorii și sunt rapid reversibile după suprimarea administrării *enfluranului*.

Enfluranul este relativ contraindicat la pacienții cu antecedente convulsivante sau cu anomalii cunoscute ale traseelor EEG.

Izofluranul – este un izomer al *enfluranului*, cu proprietăți asemănătoare. Are o potență anestezică medie (concentrația alveolară minimă =1,15%).

Relaxarea musculară produsă de *izofluran* este bună, permițând folosirea unor doze minime de curare.

Izofluranul crește debitul sanguin cerebral, presiunea lichidului cefalorahidian și tensiunea intracraniană, fiind din acest motiv relativ contraindicat în neurochirurgie.

La nivel cardiovascular, deprimarea miocardică este minoră; totuși, tensiunea arterială scade progresiv, ca urmare a vasodilatației dependente de doză. Frecvența cardiacă se mărește, datorită intervenției baroreceptorilor la stimulul reprezentat de scăderea tensiunii arteriale. *Izofluranul* nu sensibilizează miocardul la catecolamine. Datorită acestor proprietăți, *izofluranul* se indică la pacienți cu afecțiuni cardiovasculare sau la cei supuși tratamentului cu *blocante de calciu* sau *beta-blocante*.

Toxicitatea hepatică și cea renală a *izofluranului* sunt reduse.

Metoxifluranul – este un eter halogenat cu potență anestezică foarte mare (concentrația alveolară minimă =0,16%).

Revenirea din narcoza cu *metoxifluran* este lentă, deoarece substanța este foarte liposolubilă.

Analgezia și relaxarea musculaturii striate sunt bune.

Metoxifluranul nu relaxează semnificativ miometrul și nu inhibă contractilitatea acestuia, fiind folosit și în operațiile cezariene sau intervențiile chirurgicale din cursul sarcinii.

Se folosește pentru sanarea cavității bucale sub narcoză, prepararea dinților sub protezele dentare fixe la persoanele cu hipersensibilitate.

Deprimarea miocardică este moderată și se manifestă prin scăderea contractilității și a debitului cardiac, bradicardie și hipotensiune arterială dependentă de doză.

Metoxifluranul sensibilizează puţin miocardul la *catecolamine*.

Toxicitatea *metoxifluranului* este reprezentată de *nefrita metoxifluranică*, apărută ca urmare a eliminării pe cale renală a fluorului anorganic, rezultat în urma metabolizării hepatice a substanţei. Din acest motiv, *metoxifluranul* este scos din uz în majoritatea ţărilor.

Desfluranul – este un substituent fluorinat al *izofluranului*, care se prezintă ca un lichid volatil, neinflamabil, necoroziv pentru metale.

Solubilitatea în sânge a *desfluranului* este redusă, fapt care determină o potenţă mai mică (concentraţia alveolară minimă =6), faţă de *izofluran*.

Desfluranul asigură narcoză care poate fi controlată precis, permiţând inducţia şi revenirea rapidă din starea de narcoză (la aproximativ 5 minute după suprimarea administrării). Uzual, anestezia generală este indusă prin administrarea unui *anestezic intravenos*, continuându-se cu administrarea *desfluranului*, după realizarea intubaţiei orotraheale.

La nivel cardiocirculator, *desfluranul* determină scăderea gradată a tensiunii sanguine, ca urmare a scăderii rezistenţei vasculare sistemice.

Debitul cardiac nu este modificat, chiar la concentraţii mari de *desfluran*.

Frecvenţa cardiacă tinde să crească, mai ales, în cursul inducţiei anestezice şi se poate însoţi de o creştere tranzitorie a tensiunii arteriale, ca urmare a creşterii concentraţiei plasmatice a *catecolaminelor endogene*.

Desfluranul asigură fluxul sanguin miocardic, renal, mezenteric şi cerebral, în timp ce fluxul sanguin hepatic este diminuat. Spre deosebire de *izofluran*, *desfluranul* nu determină fenomen de „furt" coronarian ca urmare a dilatării coronarelor neafectate de procesul de ateroscleroză şi a devierii sângelui din zonele ischemice către teritoriile oportune; din acest motiv, este îndepărtat riscul apariţiei infarctului miocardic.

Deprimarea respiratorie produsă de către *desfluran* este accentuată, fiind necesară asistarea acesteia. La concentraţii mai mari de 6% *desfluranul* poate provoca laringospasm, iritaţie traheobronşică, tuse sau chiar suprimarea respiraţiei spontane.

La nivelul sistemului nervos central, *desfluranul* produce scăderea rezistenţei vasculare cerebrale şi a ratei metabolice de utilizare a oxigenului la nivel cerebral; cu toate acestea, mecanismul de autoreglare a circulaţiei cerebrale este conservat, permiţând realizarea vasodilataţiei cerebrale, determinată de creşterea $PaCO_2$. În cursul anesteziei cu *desfluran* se constată, de asemenea, o creştere a tensiunii intracraniene.

La nivelul musculaturii striate, *desfluranul* provoacă efect relaxant, permiţând intubaţia orotraheală şi potenţează acţiunea *curarizantelor antidepolarizante*.

Desfluranul este puţin metabolizat (doar 0,02% este transformat în trifluoroacetat), fiind eliminat practic nemodificat pe cale pulmonară şi renală.

Sevofluranul – este un lichid volatil neinflamabil, neiritant, cu concentraţia alveolară minimă egală cu 2.

Inducţia şi revenirea din narcoza cu *sevofluran* sunt rapide, datorită solubilităţii reduse a gazului inhalat în sânge şi ţesuturi, analgezia este bună, iar relaxarea musculară permite intubaţia orotraheală, fără asociere cu *blocante neuromusculare* (la concentraţia alveolară minimă=2).

Spre deosebire de *desfluran, sevofluranul* este metabolizat hepatic în concentrație de aproximativ 3% (se formează hexametil izopropanol), cu eliminare de fluor anorganic pe cale renală. Cu toate acestea, nu se constată apariția afectării renale caracteristice *metoxifluranului*.

Protoxidul de azot (oxidul nitric) – este un gaz incolor, inodor, neinflamabil și neexplozibil, cu potență anestezică mică (concentrația alveolară minimă =105%), datorită solubilității reduse în sânge (coeficientul de partiție gaz/sânge este de 0,47 la 37°C). Traversând membrana alveolo-capilară, *protoxidul de azot* este dizolvat în plasmă, nu se combină cu hemoglobina și se elimină pulmonar, având flux și reflux rapid.

Inducția și revenirea din narcoză sunt rapide și plăcute (cu cât concentrația este mai mare, cu atât inducția este mai rapidă), analgezia provocată de *protoxidul de azot* este bună la concentrații mai mari de 50% în aerul respirat, în schimb reflectivitatea este în mare măsură păstrată, relaxarea musculară fiind minimă.

La nivel cerebral, *protoxidul de azot* determină creșterea presiunii și a volumului sanguin cerebral (trebuie evitat în intervențiile neurochirurgicale).

Efectele cardiocirculatorii și respiratorii induse de *protoxidul de azot* sunt minime, preparatul asigurând o bună stabilitate hemodinamică și permițând respirația spontană. Totuși, este necesară măsurarea prin pulsoximetrie a saturației în oxigen a hemoglobinei, pentru asigurarea unei anestezii corecte, deoarece există risc de hipoxie difuzională, cu hipoxemie postoperatorie.

Indicațiile *protoxidului de azot* vizează suplimentarea anesteziei induse cu alte narcotice inhalatorii, cum ar fi *halotanul, izofluranul* sau *enfluranul*, pentru a scădea concentrațiile acestora din urmă, evitându-se astfel deprimarea cardiocirculatorie, intervențiile chirurgicale în regiunea maxilofacială și cavitatea bucală.

Asocierea cu *halotanul* poate determina creșterea fluxului sanguin cerebral și scăderea fluxului sanguin hepatic și splanhnic, fără modificarea semnificativă a tensiunii arteriale. Această asociere îndepărtează riscul de sensibilizare a miocardului la catecolamine, același confort operator obținându-se prin administrarea unor concentrații mai mici de *halotan*.

Ciclopropanul – este un gaz anestezic explozibil, scos din uz din acest motiv la ora actuală.

Ciclopropanul prezintă risc mare de generare a aritmiilor și de suprasolicitare a cordului, datorită faptului că determină stimulare simpato-adrenergică. La aceste inconveniente se adaugă frecvența mare a vomei și, uneori, a hipotensiunii arteriale în perioada postoperatorie.

Indicații: intervenții chirurgicale în regiunea maxilofacială de durată scurtă, în condiții spitalicești și de ambulatoriu, la pacienții cu boli pulmonare, ale ficatului și diabet zaharat.

ANESTEZICELE GENERALE INTRAVENOASE

În cadrul acestei categorii de anestezice intră un număr mare de substanțe aparținând mai multor clase medicamentoase *(barbiturice cu durată de acțiune ultra-*

scurtă, benzodiazepine, butirofenone, ketamină, etomidat, propofol), care sunt utilizate pentru a obține una sau mai multe cerințe ale anesteziei generale: analgezie, hipnoză, relaxare musculară sau absența reflexelor viscerale.

Anestezice generale intravenoase

Preparatele pentru anestezie neinhalatorie se administrează parenteral intravenos (rareori enteral).

Clasificarea anestezicelor generale intravenoase (după durata acțiunii):

1. *Cu durată de acțiune scurtă (până la 15 minute):* propanidid, ketamină, metohexital, propofol.
2. *Cu durată de acțiune medie (20-30 minute):* tiopental de sodiu, hexobarbital.
3. *Cu durată de acțiune durabilă (60-90 minute):* oxibutirat de sodiu.

Barbituricele cu durată de acțiune ultrascurtă (tiobarbiturice). *Tiobarbituricele* determină o anestezie de scurtă durată, fiind indicate în inducția anestezică, în intervenții chirurgicale de scurtă durată, care nu necesită relaxare musculară și în cadrul *tehnicii de **anestezie echilibrată**,* în care se asociază *anticolinergice, blocante neuromusculare, analgetice opiacee, neuroleptice* și *anestezice inhalatorii.*

După administrarea intravenoasă a acestor substanțe, pierderea stării de conștiință apare după 20-30 de secunde, inducția și revenirea din narcoză fiind plăcute, relaxarea musculară este slabă, iar respirația este deprimată (prin scăderea sensibilității centrului respirator la variațiile CO_2 și la hipoxie). Volumul curent este redus și, cu toată creșterea ușoară a frecvenței respiratorii, se constată o scădere a minut-volumului respirator.

Narcoza superficială cu *tiobarbiturice* poate determina tuse, laringospasm sau bronhospasm și perceperea acută a durerii, fenomene care cedează odată cu creșterea dozelor administrate.

La doze terapeutice, *tiobarbituricele* produc doar o scădere tranzitorie a tensiunii arteriale și a debitului cardiac, cu revenire la normal, la scurt timp după administrarea intravenoasă. Totuși, în cazul prezenței hipovolemiei, hemoragiilor, infecțiilor severe cu toxemie sau al administrării rapide, poate apărea deprimare marcată cardiocirculatorie, care se exprimă prin hipotensiune marcată și scăderea periculoasă a debitului cardiac.

Fluxul sanguin cerebral și rata metabolică de utilizare a oxigenului la nivel neuronal sunt reduse de *tiobarbiturice* (utile în caz de convulsii); se constată, de asemenea, scăderea marcată a presiunii intracraniene. Înregistrarea EEG arată o scădere a activității electrice neuronale.

La nivel renal și hepatic, deprimarea funcțională este tranzitorie și de importanță minoră.

În condiții de graviditate, *tiobarbituricele* produc relaxare uterină modestă, însă traversează bariera fetoplacentară și pot provoca depresie cardiorespiratorie la nou-născut.

Cele mai utilizate *barbiturice cu durată de acțiune ultrascurtă* (10-30 de minute) sunt *teopentalul sodic* și *metohexitalul sodic.*

Tiopentalul sodic – se administrează intravenos lent (în 10-20 secunde), sub formă de soluție 2,5%.

Administrarea prea rapidă poate fi însoțită de apnee și hipotensiune, iar administrarea prea lentă, de fenomene excitatorii.

Revenirea din narcoza cu *tiopental sodic* se realizează rapid (20-30 minute) și este plăcută. Ea se datorează unei redistribuiri a barbituricului din sistemul nervos central în țesuturile mai slab vascularizate (țesut adipos, muscular), cu scăderea concentrației acestuia în creier.

Tiopentalul sodic este contraindicat în caz de alergie la *barbiturice*, în astm (poate provoca bronhospasm) și în porfirie acută intermitentă (poate determina demielinizarea accelerată a nervilor periferici și cranieni, provocând durere, slăbiciune musculară și paralizii diverse).

Contraindicațiile relative vizează hipotensiunea arterială, stările de șoc (în special cel hemoragic, cu anemie acută severă), hipotiroidism, insuficiență corticosuprarenală cronică și insuficiență cardiacă severă.

Administrarea paravenoasă a *tiopentalului sodic* poate provoca durere sau necroză tisulară. Administrarea intraarterială determină endarterită, durere locală intensă și tromboză arterială, care necesită administrarea locală de anestezice locale și heparină.

Metohexitalul sodic – prezintă ca avantaje revenirea mai rapidă a stării de conștiință (5-10 minute) și o potență mai mare, comparativ cu tiopentalul sodic.

Pentru inducția anestezică, *metohexitalul sodic* se administrează injectabil i.v., 50-120 mg, sub formă de soluție 1%. Pentru menținerea anesteziei, se recomandă administrarea de bolusuri de 20-40 mg i.v. sau se administrează sub formă de perfuzie continuă cu soluție 0,2%.

Metohexitalul sodic prezintă risc mai mare de apariție a laringospasmului și tusei în timpul inducției.

Benzodiazepinele. Spre deosebire de *anestezicele barbiturice intravenoase, benzodiazepinele* prezintă un debut mai lent al efectului anestezic și determină amnezie retrogradă. Suplimentar, ele induc efecte sedativ și anxiolitic.

La nivel cardiocirculator, *benzodiazepinele* determină efecte deprimante slabe, cu scăderea ușoară a tensiunii arteriale, rezistenței vasculare periferice și a debitului cardiac și creșterea moderată a frecvenței cardiace. Efectele deprimante cardiovasculare sunt potențate de asocierea cu *analgezicele opiacee.*

Benzodiazepinele determină depresia moderată a răspunsului centrului respirator la hipoxie și la variațiile CO_2. Aceasta poate fi accentuată de asocierea *analgezicelor opiacee (ataralgezie).*

Administrarea intravenoasă rapidă a *benzodiazepinelor* poate determina apnee, fapt ce impune asistarea respirației.

Benzodiazepinele utilizate cel mai frecvent în anesteziile de scurtă durată sau pentru ca medicație preanestezică sunt *diazepamul, midazolamul* și *lorazepamul.*

În preanestezie, cel mai frecvent se apelează la administrarea de *diazepam* sau *midazolam,* pe cale intravenoasă, cu 15-60 de minute înaintea intervenției chirurgicale.

Midazolamul prezintă un debut mai rapid al efectului și un timp de înjumătățire mai scurt ($T_{1/2}$=2-4 ore), față de celelalte *benzodiazepine* utilizate în cursul anesteziei generale.

Antagonizarea efectelor tuturor structurilor benzodiazepinice se realizează cu ajutorul *flumazenilului*, administrat injectabil i.v.

Benzodiazepinele se utilizează în general ca premedicație, în intervențiile de scurtă durată, care nu necesită relaxare musculară și analgezie (endoscopii, cardioversie electrică, cateterism cardiac, manevre chirurgicale minore) sau în cursul ***anesteziei echilibrate (balanced anesthesia)***.

Dozele utilizate în cazul administrării intravenoase sunt: 0,1-0,2 mg/kg corp (5-10 mg) *diazepam*, 0,07-0,2 mg/kg corp *midazolam* (sau 2-5 mcg/kg corp/min *midazolam* în perfuzie intravenoasă) și 0,04 mg/kg corp (1-2 mg) *lorazepam*.

Asocierea droperidol-analgezice opiacee. Induce fenomenul cunoscut sub denumirea de ***„neuroleptanalgezie"***, care se caracterizează printr-o stare de liniște, indiferență și deprimarea marcată a activității motorii, la care se adaugă analgezia puternică. Efectele asocierii se mențin aproximativ 30 minute. Administrarea asociată de *protoxid de azot* în concentrație de 60-65% duce la realizarea ***„neuroleptanalgeziei"***.

La nivelul aparatului cardiovascular, asocierea *droperidol-analgezic opiaceic* determină o deprimare moderată, manifestată prin hipotensiune (datorată efectului alfa-blocant al *droperidolului*) și bradicardie (ca urmare a efectului parasimaptomimetic slab, generat de *fentanil* sau substanțele înrudite). Combaterea bradicardiei indusă de *fentanil* se realizează prin administrarea intravenoasă de *atropină, glicopirolat* sau *efedrină*.

Asocierea droperidol-fentanil nu sensibilizează cordul la catecolamine, aritmiile apărând rar în această circumstanță.

Spre deosebire de influențele slabe asupra funcției cardiocirculatorii, această asociere provoacă depresia marcată a funcției respiratorii, impunând administrarea de oxigen și asistarea sau controlul respirației.

Asocierea dintre *neuroleptice (droperidol)* și *analgezicele opiacee* se indică în preanestezie.

Pentru inducția anestezică se administrează 0,25 mg/kg corp *droperidol* + 0,005 mg/kg corp *fentanil*, manevră riscantă înainte de intubația traheei și controlarea ventilației.

În cursul tehnicii de anestezie echilibrată, pentru menținerea analgeziei se administrează 0,05-0,2 mg *fentanil* la intervale de 10-15 minute, în funcție de frecvența cardiacă, tensiune arterială și reflectivitate.

Neuroleptanalgezia și ***neuroleptanestezia*** pot fi aplicate în siguranță la vârstnici, persoane debilitate sau cu afecțiuni severe.

Se recomandă administrarea cu prudență a acestei asocieri la hipovolemici.

Sufentanilul – este cel mai potent *analgezic opiaceic* care poate fi utilizat în cursul ***neuroleptanalgeziei*** (activitate de 5-10 ori mai mare decât a *fentanilului*), acesta permițând și un control hemodinamic mai bun decât *fentanilul*.

Timpul de înjumătățire al *sufentanilului* (142 minute) este mai scurt decât al *fentanilului*.

Indicațiile *sufenatanilului* sunt similare.

Este utilizat în doză de 0,25-1 mcg/kg corp, administrată intravenos, în inducția anestezică, apoi se continuă cu 0,1-0,25 mcg/kg corp, la intervale de 15 minute, pentru menținerea anesteziei, în asociere cu *protoxid de azot*, în concentrație de 50-60%.

Alfentanilul determină analgezie, sedare și stabilitate hemodinamică. El permite intubația orotraheală, fără asocierea *blocantelor neuromusculare*.

Alfentanilul are un timp de înjumătățire de 100 de minute și posedă o durată de acțiune de aproximativ 10 minute.

În inducția anestezică, *alfentanilul* se administrează în doză de 125-250 mcg/kg, intravenos, în asociere cu *protoxid de azot*.

Menținerea analgeziei se realizează prin bolusuri intravenoase intermitente de *alfentanil* (0,15-0,3 mg sau 0,5-1,5 mcg/kg/minut), administrate la intervale de 10-15 minute.

Pentru pacienții ventilați mecanic, dozele sunt de 20-50 mcg/kg, apoi perfuzia continuă cu doze cuprinse între 5-15 mcg/kg.

Ketamina provoacă un efect deprimant particular asupra sistemului nervos central, cunoscut sub denumirea de ***„anestezie disociativă"*** și manifestat prin sedare, amnezie, analgezie marcată și perturbarea percepțiilor vizuale și auditive. Aceste efecte apar la 15-30 de secunde după administrarea intravenoasă. După administrarea dozei de inducție, starea de inconștiență se menține 10-15 minute, analgezia se păstrează aproximativ 40 de minute, iar amnezia persistă între 1-2 ore.

Mecanismul de acțiune al *ketaminei* este insuficient cunoscut. Se consideră că ea interacționează în manieră antagonistă la nivelul receptorilor muscarinici din sistemul nervos central, ca agonist al receptorilor opiaceici (analgezia este determinată de interacțiunea cu receptorii μ, iar disforia, de interacțiunea cu receptorii σ) și ca antagonist al receptorilor NMDA (N-metil-aspartat), care sunt stimulați de aminoacizii cu rol excitator la nivelul sistemului nervos central (glutamat, aspartat).

La nivel cardiovascular, *ketamina* determină tahicardie, creșterea debitului cardiac și a tensiunii arteriale (cu până la 25%), ca urmare a stimulării simpatice centrale, cu eliberare de *catecolamine* în circulație.

Respirația nu este influențată de administrarea intravenoasă a *ketaminei*, iar reflexul de tuse și bronhospasmul sunt abolite; rezistența vasculară pulmonară nu este modificată, ca și vasoconstricția hipoxică pulmonară.

Ketamina determină creșterea fluxului sanguin cerebral, precum și a presiunii intracraniene și intraoculare.

Este indicată în intervenții chirurgicale de scurtă durată, care nu necesită relaxare musculară (tonusul muscular este crescut de acest medicament), în inducerea anesteziei la bolnavi hipovolemici sau hipotensivi și la persoanele cu astm bronșic (împiedică bronhospasmul și produce bronhodilatație ușoară).

Dozele uzuale de *ketamină* pentru inducția anestezică sunt de 1-4,5 mg/kg corp, intravenos și 6,5-13 mg/kg corp, intramuscular. Pentru menținerea anesteziei, se administrează sub formă de microperfuzii, în doze de 0,1-0,5 mg/kg corp, în funcție de răspunsul pacientului.

Principalele *efecte adverse* sunt reprezentate de tulburările psihice postoperatorii, care se manifestă sub forma stărilor delirante, a confuziei, halucinaţiilor, tulburărilor de comportament etc. Ele durează câteva ore şi sunt favorizate de stimularea auditivă sau vizuală, care vor trebui evitate postoperator. Pentru diminuarea acestor fenomene, se indică administrarea intra- sau postoperatorie de *benzodiazepine* sau *barbiturice*.

Etomidatul – este un hipnotic barbituric cu durată de acţiune ultrascurtă, lipsit de efecte analgezice. Somnul apare după 1-5 minute de la administrarea intravenoasă a 0,2-0,3 mg/kg corp (într-un interval de 30-60 sec), iar deprimarea cardiorespiratorie este minimă.

Etomidatul este metabolizat extensiv la nivel hepatic, doar 2% din doza administrată fiind eliminată, sub formă nemodificată, pe cale renală.

Se indică în inducţia anestezică, la bolnavi hipovolemici (ca alternativă pentru *ketamină)*, apoi se continuă cu administrarea de *analgezice opiacee* şi *blocante neuromusculare* sau cu *anestezice inhalatorii* cu potenţă mare *(izofluran, sevofluran)*.

Deoarece administrarea de *etomidat* poate provoca contracturi ale musculaturii striate şi mişcări involuntare, se recomandă asocierea de *benzodiazepine*, administrate intravenos. Alte efecte adverse mai importante sunt: greaţă, vomă, durere la locul administrării, rar apnee şi hipotensiune moderată.

Propofolul – este un anestezic intravenos cu potenţă marcată, care determină extrem de rapid somn narcotic de scurtă durată (la fel ca *barbituricele)*.

Timpul de înjumătăţire al *propofolului* este de 2-3 ore, el fiind metabolizat în mare parte hepatic şi eliminat renal. Aproximativ 0,1% se elimină nemodificat prin urină.

La nivel cardiovascular, *propofolul* determină scăderea tensiunii arteriale, ca urmare a scăderii marcate a rezistenţei vasculare periferice, fiind contraindicat la pacienţii cu valori tensionale mici. Riscul aritmiilor cardiace şi deprimării contractilităţii miocardice este redus.

Propofolul determină reducerea fluxului sanguin cerebral, a metabolismului cerebral şi a presiunii intracraniene, fiind indicat în intervenţiile neurochirurgicale.

Propofolul determină depresie respiratorie importantă, cu apnee în aproximativ 30 de secunde de la administrarea intravenoasă. Se constată, de asemenea, reducerea volumului curent, minut-volumului respirator şi capacităţii reziduale funcţionale, motive pentru care este obligatorie supravegherea respiraţiei.

Se indică în inducţia anestezică şi în menţinerea anesteziei. Aceleaşi doze de 1-2 mg/kg corp, administrate în perfuzie, se recomandă pentru realizarea sedării postanestezice, la pacienţii care se află sub respiraţie asistată.

Efectele adverse ale *propofolului* sunt: hipotensiune arterială, greaţă, vomă, cefaleea şi mai rar mişcările involuntare şi convulsiile (cele din urmă, mai ales în inducţia rapidă).

UTILIZAREA ANESTEZICELOR GENERALE ÎN STOMATOLOGIE

Anestezicele generale se utilizează pe larg în practica stomatologiei operatorii, iar în unele cazuri şi în practica stomatologiei terapeutice şi ortopedice.

Intervenţiile chirurgicale în condiţiile spitaliceşti, la bolnavii cu patologie în regiunea maxilofacială au un şir de particularităţi, principala din care constă întraceea că anesteziologul nu are posibilitatea de a urmări după profunzimea anesteziei după reflexul pupilar şi nu are acces la cavitatea bucală a pacientului. De aceea chiar şi cele mai mari şi traumatice operaţii ale chirurgiei maxilofaciale se efectuează mai bine în condiţiile anesteziei multicomponente superficiale, cu utilizarea narcozei de bază şi de inducţie cu intubaţie traheală. Întrucât în intervenţiile stomatologice pe larg se utilizează aparatura electrică, radiologică, preferinţă au preparatele neexplozibile (ftorotan, metoxifluran, protoxid de azot, tricloretilen).

În condiţiile de ambulator se utilizează anestezia în faza de analgezie (uneori în asociere cu anestezia locală). Cu acest scop se utilizează substanţele cu acţiune analgezică pronunţată: protoxidul de azot, metoxifluranul, tricloretilenul.

În condiţiile de ambulator pregătirea pacientului înainte de narcoză se limitează cu administrarea atropinei, astfel atingându-se diminuarea secreţiei glandelor salivare şi bronhiale, blocarea reflexului vagal asupra cordului, profilaxia spasmului bronhial şi laringian. În condiţiile spitaliceşti premedicaţia se realizează ca şi în orice clinică chirurgicală.

În stomatologie se foloseşte şi acţiunea topică a preparatelor anestezice. Cu eterul medicinal se prelucrează cavităţile cariate şi canalele radiculare înainte de obturare, pentru că preparatul posedă acţiune desicantă (se evaporează rapid), antimicrobiană (este „toxic celular") şi slab analgezică (iniţial irită ţesuturile, apoi diminuează sensibilitatea de durere).

Eterul în asociere cu anestezicele locale este parte componentă a licoarei Hartman, care este folosită pentru analgezia mucoasei bucale, de asemenea, a ţesuturilor dentare dure.

Utilizarea şi acţiunea locală a cloroformului: iritare cu anestezie consecutivă. Cloroformul este parte componentă a amestecurilor pentru analgezia ţesuturilor dentare dure (de exemplu, amestecul analgezic propus de E. Platonov).

Cloretilul se foloseşte pentru analgezie locală în intervenţii de scurtă durată (deschiderea abceselor, extracţia dinţilor mobili în parodontoză, dinţilor de lapte etc.). Pentru analgezia ţesuturilor dentare dure cloretilul se utilizează rar, deoarece iniţial provoacă durere pronunţată. Uneori se întrebuinţează ca remediu al terapiei revulsive în nevralgii, miozite, erizipel în regiunea maxilofacială.

În stomatologie ketamina se utilizează ca anestezie de inducere în manevrele stomatologice de durată scurtă, care nu necesită miorelaxare cu păstrarea respiraţiei spontane; anestezia de bază în condiţiile de miorelaxare deplină şi ventilare asistată în operaţiile stomatologice de durată lungă.

Hexobarbitalul, tiopentalul, metohexitalul, hidroxidionul şi oxibutiratul de sodiu se utilizează în stomatologia chirurgicală pentru narcoza de inducţie.

Particularităţile barbituricelor constau în lipsa deplină a proprietăţilor analgezice şi prezenţa fazei de hiperreactivitate la excitanţii externi. Orice manoperă în ca-

vitatea bucală şi faringe în această perioadă este însoţită de reacţie de tuse puternică, laringospasm. Intubarea traheei poate cauza bronhospasm şi tulburări de ritm cardiac (excluderea reflexului traheocardial). Astfel de pericol persistă la utilizarea barbituricelor. În unele procese inflamatorii acute în regiunea maxilofacială, de exemplu, în caz de flegmon al planşeului bucal (flegmonul Ludwig), barbituricele sunt relativ periculoase: provoacă apnee de lungă durată, nefavorabilă la astfel de pacienţi, amplifică reflexele faringiene şi laringiene.

Hidroxidionul posedă capacitatea de a diminua reflexele faringiene şi laringiene. Acest preparat este indicat pacienţilor astmatici cu prezenţa procesului patologic în regiunea faringelui, laringelui şi traheei. Oxibutiratul de sodiu se foloseşte în practica pediatrică, întrucât el se poate utiliza intern.

Propanididul se poate folosi în manevrele stomatologice în condiţiile de ambulator ca remediu cu acţiune ultrascurtă. Se întrebuinţează în extracţiile dentare complicate, repoziţii ale fracturilor şi luxaţiilor maxilarului, scoaterea fibrelor, iar în stomatologia terapeutică – pentru deschiderea camerei pulpare şi în alte manopere dureroase. Uneori preparatul cauzează reacţii alergice pronunţate cu colaps cardiovascular, de aceea este oportun de a folosi pentru premedicaţie preparate antihistaminice.

În anesteziologia contemporană se asociază de regulă două sau trei preparate anestezice, ceea ce contribuie la înlăturarea fazei de iritare şi la declanşarea anesteziei. Avantajul anesteziei combinate constă în posibilitatea diminuării influenţei toxice a componentelor amestecului şi reducerii efectelor adverse.

Tabelul 32

Preparate anestezice generale

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Forma de prezentare*	*Modul de administrare*
1.	Halotan Halothanum	Flacoane, 250 ml	Inhalator 0,5-3% în amestecul inspirat
2.	Propanidid Propanididum	Fiole, sol. 5%-10 ml	Intravenos, câte 0,005-0,01 g/kg
3.	Tiopental sodic Thiopentalum natrium	Flacoane de 0,5 şi 1 g	Intravenos, câte 0,4-0,8 g
4.	Ketamină Ketaminum	Flacoane, sol. 1%-20 ml, sol. 5%-10 ml	Intravenos, soluţie de 1% câte 0,002 g/kg. Intramuscular soluţie de 5% câte 0,006 g/kg

7.2. Hipnoticele

Hipnoticele sau somniferele sunt substanţe deprimante ale SNC, care în anumite condiţii induc, produc sau prelungesc somnul.

Somnul este o stare de repaus a organismului, alternând periodic cu starea de veghe (ritm nictemiral), manifestată prin modificări ale activităţii psihice, funcţiilor motorii şi vegetative. Nivelul stării vigilente este reglat îndeosebi de porţiunea rostrală a formaţiei reticulare (mezencefalică şi pontină). Somnul este necesar pentru menţinerea sănătăţii, influenţând creşterea la copii, activitatea din starea de veghe

și echilibrul psihofiziologic la toate vârstele. Durata somnului fiziologic variază cu vârsta.

Conform datelor statistice, viața contemporană cu ritmul înalt și solicitări emoționale mari, tulburările de somn este boala milioanelor. Hiposomnia și insomnia de natură neurotică și de altă natură este una din problemele secolului.

Dereglările calitative și cantitative ale somnului se întâlnesc la 20% bolnavi cu diversă patologie somatică, la 34% bolnavi de profil psihoneurologic, la 50-70% de bolnavi cu profil psihiatric. Hiposomnia (insomnia) se întâlnește și la oamenii sănătoși, după diverse date de la 20 până la 40%. Dacă nu se reușește de a lichida hiposomnia (insomnia) cu ajutorul reglării regimului de muncă și odihnă, autotreningului, psihoterapiei și altor metode, atunci se recurge la utilizarea hipnoticelor.

Lipsa somnului pe parcursul a 5-7 zile poate duce la halucinații, psihoză și altele, inclusiv la tulburări somatice (ulcer gastric, infarct de miocard etc.). În patogenia acestor tulburări un rol important îl joacă dereglările ritmului biologic („ceasul biologic") care s-a stabilit în procesul evoluției îndelungate. Mecanismul somnului este foarte complex.

Actualmente s-a stabilit, că somnul nu este o stare omogenă și în el se evidențiază două faze, care de câteva ori alternează.

1. Somnul cu unde lente sau „sincronizat" (NREM), care se caracterizează prin lucrul sincronic al neuronilor corticali *cu unde lente și ample* pe EEG, caracter ciclic (în 8 ore, la omul normal, fiind 4-6 cicluri de câte circa 90 minute), ocupând 70-80% din durata somnului. Durata și profunzimea somnului sunt mai mari (stadiul 3 și 4) în prima jumătate a nopții, scăzând în a doua jumătate. Profunzimea somnului este exprimată în stadii. La vârstnici somnul lent pierde din profunzime, crește durata stadiului 1 în detrimentul stadiului 4. Somnul lent este un proces reparator. În somnul lent sunt, de asemenea, diminuate procesele metabolice, secreția glandelor endocrine, temperatura corporală, tensiunea arterială și predomină tonusul nervului vag cu creșterea simultană a tonusului muscular, mișcări involuntare a corpului.

2. Somnul cu unde rapide (desincronizat, REM), cu traseu EEG puțin voltat și frecvența 8-12 unde/sec., cu mișcări oculare rapide și frecvente, apărând în 3-5 epizoade de câte 10-30 minute, care se intercalează între ciclurile somnului lent, ocupă în total la adult 20-30% din durata somnului și predomină în a doua jumătate a nopții. În timpul lui sunt plasate visele. Modificările ce au loc pe EEG sunt caracteristice pentru starea de veghe: mișcările globilor oculari, creșterea tonusului inervației simpatice, metabolismului, secreției de catecolamine și corticosteroizi, activarea fenomenului vascular și funcției cardiace, scăderea pronunțată a tonusului muscular, lipsa mișcărilor sunt simptome paradoxale în comparație cu altele, de aici și altă denumire a acestui tip de somn paradoxal.

Ritmul nictemiral veghe-somn poate fi tulburat în două sensuri, hipersomnie și hiposomnie. Insomnia adevărată este excepțional de rară. Hiposomniile se exprimă sub două aspecte: cantitativ (somnul pare insuficient) și calitativ (insuficiența calității recuperatoare, cu senzația de indispoziție, oboseală, ineficacitatea diurnă).

Hiposomniile sunt clasificate după mai multe criterii:

➢ În funcție de *tipul când se manifestă*.

a) Hiposomnii *inițiale* sau tulburări de adormire. Se manifestă prin anxietate, excitații emoționale. Bolnavul are nevoie de câteva ore pentru a adormi, apoi revine somnul profund și destul de îndelungat. Acest tip de tulburări este legat de diminuarea funcției sistemului ascendent inhibitor al trunchiului cerebral și predominarea relativă a sistemului activator. În conformitate cu patogenia acestei dereglări de somn, preferință se va da hipnoticelor cu durată scurtă sau medie de acțiune.
b) Hiposomnii *intermitente* sau somn discontinuu, însoțesc adesea stările depresive. Somnul în acest caz este superficial, agitat cu treziri frecvente. În această formă are loc modificarea raportului dintre somnul lent și rapid în favoarea ultimului. Bolnavul acuză că „toată noaptea s-a învârtit în pat", că somnul „n-a adus împrospătare". Evident că în acest caz se vor administra hipnotice cu durată lungă de acțiune, care vor inhiba în temei faza somnului rapid.
c) Hiposomnii *terminale*, sau trezirea precoce, întâlnite la vârstnici cu scleroza vaselor cerebrale. Se caracterizează prin dificultatea adormirii și somn de durată scurtă. În acest tip de hiposomnii bolnavul se trezește peste 2-5 ore și mai mult nu poate adormi („somnul bătrânilor"). Acestor bolnavi sunt indicate hipnoticele cu durata scurtă în timpul trezirii noaptea sau somnifere cu durata lungă de acțiune înainte de somn.
d) Inversia ritmului nictemiral.

- În funcție de cauze.
  a) Tulburări de somn *psihogene*, datorate emoțiilor mari și prelungite, stărilor nevrotice.
  b) Tulburări *psihotice*, consecutive psihozelor (exemplu: schizofrenie, sindrom maniacalo-depresiv).
  c) Tulburări de somn *neurologice*, în afecțiuni cerebrale traumatice, tumorale etc.
  d) Tulburări de somn *simptomatice*, în afecțiuni care produc durere, tuse, diaree, poliurie.
  e) Tulburări *toxice* ale somnului, prin exces de cafeină, amine de trezire.
- În funcție de durată.
  a) Hiposomnie *patogenă*, manifestată ocazional la oameni cu somnul bun și datorită unor cauze externe (zgomot, munca în schimburi).
  b) Hiposomnie *de scurtă durată*, de câteva săptămâni, determinată de tensiune psihică, suferințe diverse.
  c) Hiposomnie *cronică*, de cauze diverse, tulburări psihiatrice, mai ales depresii, abuz de medicamente, somn diurn, durere, tuse, dispnee. Adesea, bolnavii respectivi folosesc de multă vreme hipnotice și prezintă diferite grade de dependență.

Clasificarea hipnoticelor după structura chimică

I. Hipnotice barbiturice: barbital, fenobarbital, amobarbital, butabarbital, ciclobarbital, pentobarbital, secobarbital.

II. Hipnotice nebarbiturice:

1. ***Benzodiazepinele:*** flurazepam, flunitrazepam, nitrazepam, lormetazepam, clotiazepam, brotizolam, temazepam, oxazepam, triazolam, ketazolam, midazolam etc.
2. ***H_1-antihistaminicele:*** difenhidramină, doxilamină, prometazină, cloropiramină.
3. ***Derivaţii GABA şi predecesorii serotoninei:*** oxibatul de sodiu, fenibutul, L-triptofanul.
4. ***Derivaţii alifatici:***
   - *Aldehide:* cloralhidrat.
   - *Ureide aciclice:* bromisoval, carbromal.
5. ***Nebenzodiazepinele:***
   A. Derivaţii imidazopiridinei: zolpidem.
   B. Derivaţii de ciclopirolonă: zopiclonă.
6. ***Diverse grupe:***
   A. Tranchilizanţele: diazepam, clordiazepoxid, clonazepam, lorazepam, medazepam, prazepam etc.
   B. Sedativele: preparatele de valeriană, Novopasit.
   C. Neurolepticele: clorpromazină, droperidol etc.
   D. Piperidindionele: glutetimidă, metiprilonă.
   E. Chinazolonele: metacvalonă.
   F. Carbamaţii: meprobamat, etinamat.

Pentru practica medicală prezintă interes, de asemenea, clasificarea hipnoticelor după durata acţiunii (tab. 33).

Tabelul 33

Clasificarea hipnoticelor după durata acţiunii

Durata, preparatele	***Instalarea efectului***	***Durata efectului***	$T_{1/2}$
I. Scurtă Brotizolam, triazolam, temazepam, clotiazepam, midazolam, ketazolam, oxazepam, ciclobarbital, secobarbital, pentobarbital, etinamat, zolpidem, zopiclonă, glutetimidă, metiprilonă, bromizoval, carbromal etc.	Rapidă (10-15 minute)	2-5 ore	2-10 ore
II. Medie Lormetazepam, nitrazepam, flunitrazepam, amobarbital, metacvalonă, difenhidramină, cloropiramină, prometazină, meprobamat, L-triptofan, butabarbital.	20-40 minute	4-7 ore	10-40 ore
III. Lungă Flurazepam, diazepam, clordiazepoxid, barbital, fenobarbital.	40-60 minute	8-12 ore	30-90 ore

Hiposomniile se tratează, în funcţie de cauze, suferinţe subiective şi obiective asociate, momentul manifestării, vechime, personalitatea şi vârsta bolnavului etc., prin mijloace diverse, psihoterapic, măsuri igienodietetice, medicaţie simptomatică

(antitusive, antidiareice, analgezice etc.) și în ultimul rând cu hipnocorective care forțează somnul (barbituricele, ureide aciclice, piperidindione, alte grupe considerate hipnotice clasice) sau hipnoinductoare, numite și euhipnotice, care cresc dispoziția pentru somn (unele benzodiazepine).

În general *hipnoticele de primă alegere* sunt benzodiazepinele. Toate celelalte sunt de alternativă. În hiposomnia pasageră, precum s-a menționat mai sus, se pot folosi hipnoinductoare cu durată scurtă. În hiposomnia de scurtă durată aceleași substanțe, eventual administrate intermitent, pentru 2-3 săptămâni. Hiposomnia cronică necesită tratament cauzal.

În principiu, tratamentul începe cu doze mici de hipnotice care se majorează la necesitate. După ce se obține un somn bun se întrerupe administrarea pentru 2-3 zile. Se explică bolnavului riscul dependenței. La vârstnici, dacă sunt necesare medicamente pentru tratamentul insomniei, se vor evita barbituricele și se vor prescrie benzodiazepine.

HIPNOTICELE BARBITURICE

Hipnoticele barbiturice sunt derivați ai acidului barbituric, care este lipsit de efecte hipnotice, însă prin diverse substituții, conduce la compuși cu acțiune hipnotică cu durată variabilă.

Primul barbituric folosit în clinică a fost barbitalul (veronal) introdus în 1903 de către Fisher și Van Mering.

În funcție de doză, barbituricele au acțiune sedativă, hipnotică sau narcotică. Deprimarea SNC are caracter nespecific și se manifestă la nivelul scoarței cerebrale, sistemului limbic, hipotalamusului, talamusului. Chiar la doze mici este deprimat sistemul reticulat activator ascendent. În principiu, barbituricele facilitează și prelungesc efectele inhibitoare centrale ale GABA. La dozele uzuale se fixează pe receptorii barbiturici ai complexului de receptori barbituric – benzodiazepină – GABA-ergici, inducând modificări conformaționale ce favorizează starea deschisă a canalelor pentru clor, cu hiperpolarizare și inhibiție consecutivă. Dozele mari activează direct canalele de clor.

În plus, barbituricele diminuează acțiunea depolarizantă a glutamatului-neurotransmițător excitator în SNC. La om dozele mici (30-40 mg) exercită acțiune sedativă, anxiolitică. Doze mai mari (50-60 mg) au acțiune anticonvulsivantă. Dozele de 100-200 mg manifestă efect hipnotic. Dozele foarte mari provoacă acțiune anestezică generală. Administrarea intravenoasă a *barbituricelor cu durată de acțiune ultrascurtă* determină, la doze de 100-200 mg efecte anestezice. Dozele uzuale de barbiturice nu au acțiune analgezică, putând produce chiar hiperalgezie. Nici dozele ce produc anestezie generală nu blochează răspunsul reflex de durere. De aceea, la bolnavii cu dureri, barbituricele pot fi folosite numai în condițiile administrării concomitente de substanțe analgezice. Asocierea barbituric-analgezic ar potența efectul analgezic.

Barbituricele reduc latența somnului, micșorează numărul de treziri nocturne, măresc durata totală a somnului și faza somnului lent. Totodată (cum n-ar fi de paradoxal), reduc stadiul cel mai profund al somnului lent; selectiv inhibă faza somnului

rapid şi toate manifestările fiziologice legate de ea. Anume din această cauză este raţional de a utiliza barbituricele în tulburările somnului în întregime, unde evident predomină faza somnului lent. Barbituricele cu durata medie de acţiune se pot indica şi în tulburările procesului de adormire. Ele înlătură predominarea sistemului activator al trunchiului cerebral şi într-o măsură mai mică influenţează asupra structurii somnului (raportul fazelor).

După durata somnului hipnotic, *hipnoticele barbiturice* pot fi împărţite:

- cu durată lungă de acţiune (6-8 ore): *fenobarbital, mefobarbital;*
- cu durată medie de acţiune (3-6 ore): *amobarbital;*
- cu durată scurtă de acţiune (2-3 ore): *ciclobarbital, hexobarbital, secobarbital.*

La nivel respirator, *barbituricele* au efect deprimant dependent de doză şi de ritmul de administrare. Deprimarea respiratorie este minimă la dozele terapeutice şi se datorează scăderii sensibilităţii centrului respirator la variaţiile concentraţiei plasmatice a CO_2 şi la hipoxie.

Dozele terapeutice de *barbiturice* determină la persoanele sănătoase o scădere uşoară a contractilităţii miocardice, frecvenţei cardiace şi tensiunii arteriale, în schimb, la pacienţii cu insuficienţă coronariană sau şoc hipovolemic, poate apărea scăderea periculoasă a tensiunii.

Barbituricele determină scăderea debitului sanguin renal şi cerebral.

Absorbţia barbituricelor este în general bună. Viteza absorbţiei este mai mare când se folosesc sărurile sodice, care se dizolvă repede, şi când administrarea se face pe stomacul gol. Metabolizarea se face în ficat, unde compuşii liposolubili sunt transformaţi în derivaţi polari, mai puţin liposolubili, care sunt inactivi şi se pot elimina renal. Metabolizarea se face în principal prin oxidare. Enzimele care intervin în metabolizarea barbituricelor nu sunt specifice.

În insuficienţa hepatică metabolizarea barbituricelor se face mai lent, determinând prelungirea acţiunii şi creşterea toxicităţii. Barbituricele influenţează funcţia enzimelor hepatice. Hipnoticele (cu excepţia secobarbitalului) au *acţiune inductoare* asupra enzimelor microzomale şi a altor enzime hepatice. Efectul este mai marcat asupra produşilor cu timp de înjumătăţire lung, îndeosebi pentru fenobarbital. El se instalează la 2-3 zile de la începerea tratamentului, este maxim la 7-10 zile şi se menţine un timp după întreruperea acestuia (zile-săptămâni). Fenomenul constă în creşterea masei reticulului endoplasmatic neted în hepatocite şi a conţinutului de enzime, proteine şi fosfolipide al acestuia. Creşte caracteristic cantitatea de citocrom P_{450}, $NADH_2$, citocrom C reductază, glucuronil-transferază, ALS-sintetază (enzimă mitocondrială cu rol în sinteza porfirinelor), aldehiddehidrogenază. Consecutiv creşte viteza metabolizării hepatice a însuşi produşilor barbiturici (autoinducţie enzimatică), a unor compuşi fiziologici ca şi a unor medicamente administrate concomitent.

Fenobarbitalul are anumite particularităţi privind metabolizarea hepatică şi anume creşte metabolismul sărurilor biliare şi are acţiune coleretică, putând fi folosit în cazuri selecţionate de colestază. Întrucât măreşte prin inducţie enzimatică acţiunea glucuroniltransferazei hepatice şi cantitatea de proteină Y (care intervin în conjugare şi transportul bilirubinei), este indicat în tratamentul stărilor de hiperbili-

rubinemic neconjugată și al icterului nuclear. Acțiunea inductoare a enzimelor metabolizante trebuie luată în considerație atunci când fenobarbitalul se asociază altor medicamente.

Barbituricele sunt **indicate** ca:

- ***hipnotice*** în insomnii și ca premedicație în anesteziologie. În insomnii trebuie administrate în cure scurte, intermitente, pentru a evita dereglarea tipului fiziologic de somn și apariția obișnuinței la acest tip de medicație (toleranță) și a dependenței; în insomnii de instalare sau de adormire (cele cu durata scurtă de acțiune) sau în insomnii de menținere (cele cu durata lungă de acțiune). Excepție fac hipnoticele cu durata de acțiune ultrascurtă, care se indică în inducția anesteziei;
- ***sedativ*** în stări de anxietate, agitație sau ca medicație adjuvantă în afecțiunile în care se urmărește sedare (hipertensiune arterială, tulburări digestive, tireotoxicoză, hiperexcitabilitate, sindrom nevrotic) – situații în care sunt de preferat tranchilizantele. Efectul sedativ este, de asemenea, util în stările de agitație psihomotorie indusă de medicamente excitante – stimulante psihomotorii, simpatomimetice etc.
- ***anticonvulsivante***, antiepileptic sau în alte stări convulsive – intoxicații cu excitante centrale, tetanos, eclampsie, epilepsie, febrile, hipoxice, metabolice, infecțioase etc.

Ca ***reacții adverse***, barbituricele pot produce somnolență și diminuarea performanțelor, fenomene care se pot menține câteva ore după trezire. Barbituricele pot provoca, de asemenea, în coordonare motorie, tulburări de gândire, vertij, deprimare respiratorie periculoasă, colaps vascular (mai ales, în cazul administrării intravenoase la pacienții cu hipovolemie prin hemoragie, deshidratare, arsuri întinse etc.). Neliniștea și iritabilitatea survin relativ rar. La bătrâni sau în prezența durerii, barbituricele pot provoca o stare confuzională. Tratamentul prelungit duce deseori la dereglarea modelului fiziologic de somn, ca urmare a desincronizării perioadelor circadiene și a scurtării fazelor de somn rapid. La întreruperea medicației survine fenomenul Rebound cu coșmaruri, tulburări psihice și de afect. Alte reacții adverse sunt de ***natură alergică***: dermatită (mai ales erupții morbiliforme), rareori leziuni hepatice (uneori severe). Administrarea la bolnavii cu porfirie hepatică poate declanșa criză severă, până la paralizie și moarte (datorită stimulării sintezei porfirinelor), această afecțiune reprezentând o contraindicație absolută. Barbituricele pot provoca potențarea altor deprimante ale SNC (alcool etilic, H_1-antihistaminice etc.).

Administrarea zilnică de barbiturice dezvoltă *toleranță*, datorită atât metabolizării mai rapide, cât și micșorării sensibilității neuronale. Efectul hipnotic scade după 1-2 săptămâni de tratament, dozele eficace crescând progresiv. Sensibilitatea la acțiunea toxică se păstrează în mare măsură. Toleranța este încrucișată pentru hipnotice, alcool, anestezice generale și parțial tranchilizante. Tratamentul îndelungat cu doze mari (400-800 mg/zi) provoacă relativ frecvent fenomene de *intoxicație cronică*, cu stare confuzivă, tulburări afective, nistagmus, dizartrie, ataxie, hiporeflexie. Bolnavul poate prezenta *dependență* fizică și psihică; sindromul de abstinență fiind uneori grav (mai ales, pentru compușii cu durată scurtă de acțiune) și constă în mo-

dificări electroencefalografice, nervozitate, agitaţie, insomnie, tremor, iar în cazurile grave chiar delir şi convulsii.

Prin iniţierea efectului de inducţie enzimatică, barbituricele intensifică metabolismul altor medicamente sau al unor compuşi endogeni, fapt ce poate avea efecte favorabile (se intensifică metabolizarea bilirubinei în icterul cu bilirubină indirectă crescută) sau nefavorabile (creşte metabolizarea vitaminei D, cu risc de rahitism la copii şi osteomalacie la adulţi, sau este intensificată metabolizarea vitaminei K cu risc crescut de hemoragii).

Toxicitatea acută este relativ mică, totuşi, intoxicaţia în scop de suicid sau prin supradozare terapeutică (favorizată de dezvoltarea toleranţei) este frecventă. Insuficienţa hepatică şi renală marcate cresc toxicitatea, interferând, în funcţie de compus, cu procesul de inactivare şi eliminare. Dozele care produc intoxicaţie gravă sunt de aproximativ 20 de ori mai mari decât cele terapeutice; dozele mortale sunt cuprinse între 3-10 g, uneori mai mari. După faza precomatoasă, care durează până la 30 minute, bolnavul îşi pierde conştiinţa şi trece în somn anestezic superficial, care evoluează către comă, cu deprimarea respiraţiei, hipotermie şi relaxarea musculaturii scheletice şi circulaţiei. Uneori apar leziuni buloase ale pielii cu necroza glandelor sudoripare. Dacă doza este foarte mare, moartea poate surveni în 1-8 zile, la început prin paralizia respiraţiei (mai ales, dacă nu s-au efectuat măsurile necesare), apoi colaps, cu insuficienţă renală acută sau prin complicaţii pulmonare tardive (bronşite, pneumonii). Diagnosticul se stabileşte în funcţie de împrejurările intoxicaţiei şi poate fi confirmat prin analiza urinei. Dacă toxicul a fost îngerat recent, se recomandă provocarea vomei, la nevoie spălături gastrice (există însă riscul aspiraţiei în arborele respirator). Tratamentul constă în susţinerea respiraţiei (intubaţie, aspirarea secreţiilor, respiraţie artificială), susţinerea circulaţiei (transfuzie cu sânge sau substituenţi coloidali, eventual noradrenalină sau dopamină) şi a funcţiei renale (administrarea de lichide şi sare în cantităţi suficiente). Eliminarea toxicului trebuie favorizată prin alcalinizarea urinei (pentru barbituricele a căror epurare depinde predominant de eliminarea renală – de exemplu fenobarbitalul), diuretice osmotice (mai ales, manitol), la nevoie dializă peritoneală sau hemodializă. Antibioterapia (penicilină injectată profilactic) scade frecvenţa complicaţiilor pneumonice. Această schemă conservatoare a permis scăderea mortalităţii la 1%.

Folosirea analepticilor – de exemplu pentetrazolul, niketamida sau bemegrida creşte mortalitatea, datorită depăşirii frecvente a dozelor utile.

Principalele hipnotice barbiturice:

Fenobarbitalul în doză de 100-200 mg, administrat oral sau intravenos, induce efecte hipnotice instalate în 30-45 de minute şi cu o durată mare de acţiune (peste 6-8 ore). Este indicat în hiposomniile de menţinere. Provoacă reacţie de somnolenţă şi sedare neplăcută la trezire. Dozele de 20-40 mg administrate oral, induc efect sedativ, util în caz de agitaţie psihomotorie, neuroze, manevre medicale sau chirurgicale, după administrarea de medicamente cu efecte stimulante centrale.

În doză de 200 mg fenobarbitalul este indicat în tratamentul convulsiilor de diverse etiologii. Pentru prevenirea crizelor convulsive la bolnavii epileptici este folosit în doză de 100 mg de 3 ori în zi, oral. În doze mici manifestă efect hipotensiv, antiaritmic şi anestezic local.

Secobarbitalul realizează efect hipnotic de 2-3 ore după administrarea unei doze de 100 mg, pe cale orală. Dozele de 30-50 mg au efect sedativ.

Etaminalul sodic se acumulează în țesutul adipos și se elimină treptat în sânge. Somnul survine rapid (peste 15-20 minute) și durează 3-6 ore. Exercită efect sedativ, hipnotic, narcotic și anticonvulsiv.

Amobarbitalul are efect hipnotic cu durată de 3-5 ore, instalat la 30 de minute de la administrarea orală a dozei de 100 mg. Efectul sedativ se obține cu doze de 30-50 mg, administrate oral.

Ciclobarbitalul se utilizează numai în componența preparatelor combinate.

Indicații ale hipnoticelor barbiturice

Hipnoticele barbiturice se indică în insomnii de instalare sau de adormire (cele cu durată scurtă de acțiune) sau în insomnii de menținere (cele cu durată de acțiune mare). Excepție fac *hipnoticele cu durată de acțiune ultrascurtă,* care se indică în inducția anestezică.

Unele dintre *hipnoticele barbiturice* (în special *fenobarbitalul)* sunt utilizate în tratamentul diverselor tipuri de convulsii: epileptice, toxice, febrile, hipoxice, metabolice, infecțioase etc.

HIPNOTICELE BENZODIAZEPINICE

Preparatele acestui grup sunt multe și actualmente populare, manifestă, în primul rând, acțiune anxiolitică și în această calitate vor fi studiate în compartimentul respectiv (anxioliticele). Afară de aceasta, multor din ele sunt proprii acțiunile hipnotice, anticonvulsivante, miorelaxante, iar la administrarea intravenoasă a dozelor mari – proprietățile anestezice generale. Acțiunea lor anxiolitică, ca supliment la hipnotică, s-a dovedit a fi foarte benefică, întrucât hiposomnia adesea apare pe fundalul nevrotic (suprasolicitare psihoemoțională, situații de conflict, surmenaj intelectual etc.). Al doilea argument în folosul hipnoticelor din acest grup este influența mai mică, în comparație cu barbituricele, asupra structurii somnului. Însă opinia care a existat mai înainte despre lipsa deplină a unei astfel de influențe, cum este fenomenul „rebound", actualmente nu este în vigoare.

Mecanismul acțiunii hipnotice (și a altor efecte) a benzodiazepinelor se realizează prin efect deprimant asupra SNC, prin potențarea acțiunii inhibitorii GABA-ergice și prin creșterea conductanței membranare pentru ionii de Cl^-, datorită creșterii frecvenței de deschidere a canalelor clorului, crescând electronegativitatea intracelulară. Ca urmare, scade excitabilitatea membranară și neuronală. Acest tip de efect se înregistrează la doze superioare celor folosite pentru obținerea anxiolizei. Suplimentar, ele posedă efecte sedative și miorelaxante, iar unii compuși posedă efect anticonvulsivant.

GABA (acidul gamaaminobutiric) este mediatorul inhibitor principal în SNC, care îndeplinește această funcție în toate segmentele cerebrale, inclusiv hipotalamus, hipocamp, scoarță, măduva spinării etc. Sunt două tipuri de GABA: receptori – $GABA_A$ și $GABA_B$.

Structura $GABA_A$-receptorului cu care interacționează GABA este asemănătoare cu structura N-colinoreceptorului, însă în centrul $GABA_A$-receptorului se află

canalul pentru clor. Benzodiazepinele, interacționând cu receptorul benzodiazepinic specific, care intră în componența unei subunități a $GABA_A$-receptorului, sporește sensibilitatea acestuia la mediator. La activarea $GABA_A$-receptorului se deschide canalul pentru clor; pătrunderea sporită a ionilor de clor în celulă provoacă creșterea potențialului (hiperpolarizarea) membranar ce conduce la scăderea activității neuronilor în multe segmente ale creierului. Se presupune, că mediatorul inhibitor GABA, de asemenea, serotonina și peptidul „delta-somnului" sunt responsabile de apariția tipului de somn lent.

Compușii benzodiazepinici duc la scăderea latenței somnului, micșorează numărul de treziri nocturne, măresc durata totală a somnului, totodată pentru somnul lent este caracteristică predominarea nivelului superficial; esențial nu influențează somnul rapid. Derivații benzodiazepinei pot fi recomandați pacienților cu adormire dificilă (mai ales, cu anxietate sporită), însă în temei, în tulburările generale de somn și în somnul scurt la bătrâni.

După trezire la folosirea preparatelor cu durata medie și lungă de acțiune rămâne sindromul tipic de postacțiune: astenie musculară, adinamie, starea de oboseală, vertij, ataxie, buimăceală, diminuarea performanțelor psihomotorii, scăderea dispoziției și memoriei, somnolență etc. Din această cauză, nitrazepamul, flunitrazepamul și, cu atât mai mult, diazepamul, fenozepamul și alte preparate cu durată lungă de acțiune nu se recomandă în calitate de hipnotice șoferilor și persoanelor cu profesii asemănătoare.

În tulburările de adormire, de asemenea, în somnul de durată scurtă, în momentul trezirii uneori se folosesc preparatele cu durată scurtă de acțiune (midazolam etc.). Acestora li se dă preferință în necesitatea efectuării tratamentului îndelungat al hiposomniei.

La utilizarea îndelungată a benzodiazepinelor poate evolua treptat toleranță, pericolul potențial de dependență psihică și fizică, sindromul „rebound". Deosebit de rapid aceste fenomene apar la benzodiazepinele cu durata scurtă de acțiune (midazolam etc.). Probabilitatea acestor complicații la folosirea benzodiazepinelor cu durata medie de acțiune este minimă. De menționat, că efectul deprimant al băuturilor alcoolice este aditiv; poate surveni inhibiția respirației.

Nitrazepamul, flurazepamul și flunitrazepamul sunt derivați de benzodiazepină înrudiți cu tranchilizantele din aceeași clasă chimică. Au acțiune sedativă și hipnotică rapidă. Hipnoticele benzodiazepinice sunt astăzi preferate, datorită faptului că reduc mai puțin somnul paradoxal, realizând un somn asemănător somnului fiziologic; nu determină inducție enzimatică semnificativă; au toxicitate redusă și determină relativ rar dependență. Provoacă, de asemenea, relaxare musculară.

Nitrazepamul se administrează oral, în doza de 5-10 mg, pentru a obține efect hipnotic. Are avantajul că nu provoacă somnolență și dependență.

Flunitrazepamul se administrează oral, în doză de 1-2 mg. Formele injectabile sunt indicate pentru medicația preanestezică, inducere în anestezie și menținerea anesteziei generale.

Midazolamul – derivat de imidobenzodiazepină. Are acțiune sedativă și hipnotică rapidă și puternică. Manifestă și efecte anxiolitice, anticonvulsivante și miore-

laxante. Induce somnul rapid (în circa 20 min după injecție), îi mărește durata până la norma de vârstă, fără a influența faza somnului paradoxal. Trezirea este imediată, calitatea somnului bună, cu senzația unei odihne plăcute. Doza adecvată crește capacitatea de muncă fără a reduce reacțiile pacientului. Este puțin toxic și are marja de siguranță mare. Se administrează oral în doză de 7,5 mg în insomniile de instalare și injectabil i.v., în doză de 5-10 mg, în inducția anestezică.

Diazepamul este cel mai cunoscut și mai larg utilizat derivat de benzodiazepină. În afară de acțiunea anxiolitică are efect spasmolitic, miorelaxant, anticonvulsivant puternic. Nu inhibă sistemul nervos autonom, este lipsit de efecte extrapiramidale, însă în doze mari poate produce ataxie. Depășește bariera placentară. Se administrează oral sau injectabil i.v., în doza de 10 mg (pentru efectul hipnotic).

Alte hipnotice benzodiazepinice sunt *triazolamul* și *flurazepamul*.

HIPNOTICELE CU STRUCTURĂ DIVERSĂ

Din categoria *hipnoticelor cu structură diversă* fac parte *cloralhidratul, glutetimida, zolpidemul, zopiclona* și *bromisovalul*.

Nonbenzodiazepinele sedativ-hipnotice, cum ar fi *zolpidem, zaleplon, zopiclon* și *eszopiclon*, sunt o clasă mai nouă de medicamente hipnotice. Ele acționează similar benzodiazepinelor pe receptorii $GABA_A$. Unele, dar nu toate nonbenzodiazepinele, sunt selective pentru subunitatea α_1 a receptorilor $GABA_A$, care este responsabilă pentru inducerea somnului și, prin urmare, pot avea un profil de siguranță mai mare decât benzodiazepinele mai în vârstă. Zopiclonul și eszopiclonul ca și benzodiazepinele se leagă neselectiv cu receptorii α_1, α_2, α_3 și α_5 $GABA_A$. Zolpidemul este mai selectiv, iar zaleplonul este cel mai selectiv pentru subunitatea α_1, astfel oferindu-le un avantaj față de benzodiazepine în tratamentul dereglărilor de somn, exercitând mai puține efecte secundare. Cu toate acestea, există contraverse despre superioritatea nonbenzodiazepinelor față de benzodiazepine. Aceste medicamente par să cauzeze atât dependență psihică și fizică, deși mai puțin pronunțat ca benzodiazepinele, cât și dereglări de memorie și tulburări cognitive, precum și sedare dimineața.

Zolpidemul generează efect hipnotic prin mecanisme asemănătoare *benzodiazepinelor*, însă este lipsit de efecte anxiolitice, anticonvulsivante și miorelaxante.

Se administrează oral, 5-10 mg seara, în insomnia de menținere.

Reacțiile adverse ale *zolpidemului* sunt minore: amețeli, cefalee, greață, sedare reziduală și prezintă risc redus de dependență.

Zopiclona produce efecte hipnotice, sedative, anxiolitice, anticonvulsivante și miorelaxante prin acțiune asemănătoare *benzodiazepinelor*.

Pentru efectul hipnotic, se administrează oral, câte 3,75-7,5 mg seara. Zopiclona este cel mai utilizat hipnotic nebarbituric pe plan mondial.

Zaleplonul este un derivat care se leagă de situsul benzodiazepinic prezent pe receptorul GABA. Se utilizează în insomniile cronice, scăzând latența somnului.

Cloralhidratul posedă efect hipnotic și anticonvulsivant puternic, după ce suferă prima etapă de biotransformare, când este convertit în tricloretanol.

Se administrează în doză de 0,5-2 g, sub formă de poţiuni sau clisme care conţin mucilagii (este iritant digestiv).

Poate provoca greaţă, vomă, epigastralgii, are gust şi miros neplăcute poate afecta toxic ficatul şi rinichiul.

Metaquolona este un *derivat chinazolonic*, cu acţiune scurtă-medie, are proprietăţi hipnotice, sedative şi tranchilizante, este antispastic, antitusiv, anestezic local şi slab antihistaminic.

Glutetimida posedă caracteristicile farmacologice ale *derivaţilor barbiturici* şi se administrează oral, în doză de 0,25-0,5 g.

Provoacă iritaţie gastrică, tulburări de vedere, rash cutanat, anemie.

Bromisovalul realizează efecte sedative-hipnotice slabe şi de durată redusă.

Se administrează oral, în doză de 300-600 mg seara, în insomnia de instalare. În cazul administrării prelungite, *bromisovalul* determină efecte toxice prin acumulare de bromură (depresie, iritabilitate, erupţii cutanate etc.).

Oxibutiratul de sodiu prelungeşte în temei stadiile profunde ale somnului lent (barbituricele şi henzodiazepinele reduc) fără influenţă semnificativă asupra fazei rapide. După unele date, rata somnului rapid chiar creşte în limitele oscilaţiilor normale. Simptomele postacţiunii, fenomenul „rebound" lipsesc sau sunt pronunţate slab.

Alt activator al receptorilor *GABA-ergici - fenibutul* – ca hipnotic este mai puţin activ şi se utilizează mai des ca sedativ de zi. El ca şi oxibutiratul reduce latenţa somnului, durata şi numărul trezirilor nocturne, însă nu influenţează structura generală a somnului.

Doxilamina posedă efect sedativ pronunţat datorită acţiunii centrale H_1-antihistaminice şi M-colinolitice. Reduce perioada de instalare a somnului, prelungeşte durata şi îmbunătăţeşte calitatea somnului, neinfluenţând structura somnului. Practic este lipsit de postacţiune. Efectele adverse şi contraindicaţiile sunt legate de acţiune colinolitică periferică (xerostomie, tulburări de vedere, retenţia micţiunii, constipaţie etc.).

UTILIZAREA HIPNOTICELOR ÎN STOMATOLOGIE

Hipnoticele în doze mici sunt recomandate în calitate de sedative: înaintea manoperelor stomatologice, în afectările mucoasei bucale legate de tulburările funcţionale ale sistemului nervos (eritemul exudativ polimorf, pemfigus, dermatita *During* etc.).

Hipnoticele în asociere cu analgezicele neopiacee se utilizează în durerile de dinţi, nevralgie, nevrite ale nervului trigemen, glosalgie, pulpite, periodontite etc. (tab. 34).

În practica stomatologică se foloseşte acţiunea locală a cloralhidratului (iritarea ţesuturilor cu anestezia ulterioară). Hipnoticul intră în componenţa picăturilor dentare „Denta" utilizate în durerile dentare, de asemenea, a amestecurilor întrebuinţate în stomatologie pentru atenuarea durerii în plaga postextracţională a dintelui.

Tabelul 34

Preparate hipnotice

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Forma de prezentare*	*Modul de administrare*
1.	Fenobarbital Phenobarbitalum	Comprimate, câte 0,05 şi 0,1 g.	Peroral, câte 0,05-0,1 g.
2.	Bromisoval Bromisovalum	Comprimate, câte 0,3 g.	Peroral, câte 0,6 g.
3.	Nitrazepam Nitrazepamum	Comprimate, câte 0,005 g şi 0,001 g.	Peroral, câte 0,005-0,01 g.
4.	Diazepam Diazepamum	Comprimate, câte 0,005 g; 0,002 g; 0,01 g. Fiole, sol. 0,5% - 2 ml.	Peroral, câte 0,002-0,01 g de 3-4 ori pe zi. Intramuscular şi intravenos, câte 2 ml.
5.	Flurazepam Flurazepamum	Comprimate (capsule), câte 0,015 g şi 0,03 g.	Peroral, câte 1 comprimat (capsulă) cu 20 min înainte de somn.
6.	Midazolam Midazolamum	Comprimate, câte 0,0075 g şi 0,015 g.	Peroral, câte 1 comprimat nemijlocit înainte de somn.
7.	Zopiclon Zopiclonum	Comprimate, câte 0,0075 g.	Peroral, câte 0,0075-0,015 g.
8.	Zolpidem Zolpidemum	Comprimate, câte 0,005 g şi 0,01 g.	Peroral, câte 1 comprimat înainte de somn.
9.	Doxilamină Doxilaminum	Comprimate, câte 0,015 g.	Peroral, câte ½ - 2 comprimate înainte de somn.

7.3. Alcoolul etilic (Etanolul)

Vinul, berea şi braga, după confirmarea istoricilor, au fost cunoscute în Egipt cu mult timp înainte de construirea piramidelor. În operele scriitorilor antici sunt descrise modificările caracteristice ale personalităţii, proprii alcoolicilor. Însă beţia şi alcoolismul au fost, probabil, fenomene extraordinare până la elaborarea băuturilor tari. Elaborarea metodei de distilare şi obţinerea alcoolului este legată de numele alchimistului arab Ragez, care, în căutarea „pietrei filosofice", întâmplător a separat alcoolul etilic şi l-a numit *„ali cac goli"* – cea mai pură esenţă a substanţei. În Europa alcoolul etilic a fost obţinut numai în secolul XIII. Iniţial el se utiliza cu remediu medicamentos şi se înzestra cu capacitatea de a fortifica sănătatea şi a învinge maladiile. De aici a doua denumire – spirt (de la *„spiro"* - respir).

Folosirea spirtului a ieşit de sub controlul medicilor în secolul XIV după pandemia de pestă din Europa. Întrebuinţarea spirtului a atins apogeul în secolul XVII-XIX. Din acele vremuri beţia şi alcoolul, după determinarea opiniei publice medicale au devenit problema Nr. 1 în majoritatea ţărilor.

Etanolul are o largă utilizare în medicină, inclusiv şi stomatologie datorită acţiunilor sale locale şi generale. Este, de asemenea, folosit sub formă de băuturi alcoolice.

EFECTELE FARMACODINAMICE

Efectele farmacodinamice ale alcoolului sunt sistemice şi locale.

În practica medicală etanolul se foloseşte mai întâi de toate ca antiseptic şi conservant. Eficacitatea antiseptică este maximă la concentraţiile de 50-70%, deoarece concentraţiile mai mari precipită rapid proteinele din structurile externe ale bacteriilor, favorizând transformarea acestora în spori. Ele provoacă denaturarea citoplasmei celulelor bacteriene pe calea deposedării de apă şi coagulării proteinelor. Proprietăţile antiseptice ale alcoolului se utilizează ca agent dezinfectant al tegumentelor, mucoaselor, prelucrarea mâinilor chirurgului, sterilizarea instrumentariului şi materialului de sutură (eventual în amestec cu alcool benzilic şi/sau formaldehidă, care fiind mai puţin volatile, prelungesc acţiunea alcoolului).

Ca extragent şi conservant se întrebuinţează la prepararea tincturilor, extractelor. Soluţiile slabe de alcool sub formă de băuturi naturale (vinuri de masă, bere, cumâs) uneori se indică în volumuri limitate bolnavilor cu scopul măririi poftei de mâncare. Astfel de folosire, chiar şi a băuturilor alcoolice slabe, nu trebuie să devină sistemică; ele se administrează pe o durată scurtă în perioada de reconvalescenţă pentru restabilirea funcţiei centrului digestiv dereglată în urma regimului îndelungat la pat, imobilizării etc.

Spirtul posedă valoare calorică destul de mare: la arderea în organism a 100 g se eliberează 700 kkal, adică cantitatea de energie care acoperă circa 1/3 din metabolismul bazal. De aceea în cazuri critice, când pacienţii gravi se află la alimentare parenterală şi necesitatea nictemerală energetică este imposibil de a o acoperi cu glucoză, în componenţa soluţiilor perfuzabile se poate introduce etanol (50-70 g/24 ore), însă se va lua în considerare acţiunea nefavorabilă a lui asupra cordului şi ficatului. Folosirea băuturilor tari în scopul măririi rezistenţei organismului la frig nu poate fi justificată. Întradevăr, sub influenţa alcoolului creşte termogeneza, dar concomitent creşte şi termoliza. Dilatarea vaselor pielii creează senzaţia falsă de căldură, însă în acelaşi timp creşte pierderea ei pe contul radiaţiei, sudoraţiei. Scăderea controlului psihic asupra pericolului suprarăcirii, de asemenea, contribuie la dezvoltarea ei. Întrebuinţarea dozelor mici de alcool în scop de profilaxie a răcelii este îndreptăţită după ce a avut loc suprarăcirea şi reîntoarcerea la cald în încăpere.

Alcoolul etilic posedă activitate analgezică moderată, micşorează acuitatea perceperii situaţiilor de stres, senzaţia de frică. Aceste proprietăţi şi, de asemenea, acţiunea calorigenă, au servit ca motiv pentru includerea lui în unele soluţii antişoc folosite pe larg la răniţi în războiul trecut.

Aplicat pe piele în concentraţii mici, alcoolul etilic produce senzaţia de răcire datorită evaporării rapide. În concentraţii de 60-90% etanolul are efect iritant local, care se manifestă printr-o vasodilataţie localizată cu senzaţie de căldură, adică manifestă acţiune revulsivă. Pe mucoase acţiunea iritantă este mai evidentă. În concentraţii mari (80-90%), aplicat pe mucoase sau plăgi, produce efectul astringent sau chiar cauterizant. La injectarea etanolului subcutan se produce degenerarea şi necroza ţesutului. Aceste fenomene se datorează deshidratării celulare şi precipitării proteinelor. În concentraţii astringente posedă efect antisudorific. Posedă şi efecte anestezice locale slabe.

Etanolul are efecte bactericide. Concentrația optimă în acest scop este cea de 70%. Peste această concentrație etanolul produce precipitarea proteinelor tisulare, ceea ce împiedică accesul lui în locurile infectate. Acțiunea iritantă locală a etanolului permite de a-l utiliza (soluție – 20-40%) sub formă de comprese și frecțiuni (periculos la copii mici). Alcoolul etilic este o substanță tensioactivă, ceea ce permite utilizarea lui ca antispumant în edemul pulmonar.

Practic în toate direcțiile de utilizare enumerate alcoolul etilic poate fi înlocuit cu alte remedii. Medicul deseori se poate întâlni cu intoxicații alcoolice și juca rolul de expert în această problemă. De aceea medicul de profil divers trebuie să cunoască farmacocinetica alcoolului etilic, particularitățile acțiunii toxice asupra organismului, principiile asistenței medicale urgente în intoxicațiile acute.

Alcoolul etilic are multiple indicații terapeutice. Este un excelent solvent pentru diverse medicamente și este frecvent utilizat ca vehicul în preparatele farmaceutice. În stomatologie se poate folosi pentru diminuarea durerii pulpei expuse și pentru sterilizarea cavităților (ca amestec alcool-camfor în proporție de 3/1). Ca astringent poate fi utilizat în leziuni de decubit și arsuri. Are efecte hiperemiant și antisudoral. Alcoolul etilic în concentrație de 80%, injectat în apropierea structurilor nervoase, poate atenua durerile intense și de durată induse de nevralgiile nervului trigemen și neoplasmele inoperabile. Injectat paravertebral lombar la pacienții cu boli vasculare periferice determină distrugerea ganglionilor simpatici cu vasodilatație consecutivă și calmarea durerii. Este utilizat ca antidot în tratamentul intoxicațiilor cu alcool metilic sau etilenglicol, deoarece blochează transformarea acestora în metaboliți toxici de tipul formaldehidei și acidului formic.

FARMACOCINETICA ALCOOLULUI

Cantități mici de alcool se absorb prin mucoasa bucală și esofagiană; circa 20% se absorb din stomac și până la 80% - din intestin (majoritatea cantității din duoden). Absorbția este influențată de felul băuturii, concentrația de alcool etilic, conținutul gastric, motilitatea gastrică. Mai rapid se absorb soluțiile de 10-20%, pe când soluțiile în concentrațiile mai mari (30-40% și mai mult) se absorb mai lent, timp de 2-6 ore.

La persoanele neobișnuite cu etanolul, folosirea, mai ales a băuturilor tari, provoacă pilorospasmul și diminuarea peristaltismului gastric. Funcția de evacuare se deregleză, alcoolul se reține în stomac și relativ lent se absoarbe. De aceea, lavajul gastric este benefic chiar și în termenii târzii. În urma acțiunii iritante a etanolului asupra mucoasei apare actul de protecție – voma. La persoanele care întrebuințează alcool mult și sistematic (băutorii - potatorii), evacuarea din stomac nu se deregleză, reflexul protector de vomă lipsește și absorbția din intestin are loc fără obstacole.

Viteza de absorbție depinde de tăria și caracterul băuturii: mai intensiv se absorb soluțiile slabe (10-20%), mai ales, calde și care conțin CO_2. Cele mai tari, mai ales, de 30-40% și mai mult, se absorb încet din cauza acțiunii tanante asupra mucoasei, vasoconstricției locale și dereglării evacuării.

În cazul ingestiei pe stomacul gol, alcoolul se absoarbe în proporție de 80-90% în 30-60 minute. Prezența alimentelor întârzie absorbția până la 2-6 ore. Uneori

soluțiile tari de alcool provoacă pilorospasm, ceea ce, de asemenea, contribuie la încetinirea absorbției.

Etanolul traversează barierele biologice, inclusiv bariera hematoencefalică și se distribuie în întreg organismul. Alcoolul traversează bine și bariera placentară, putând influența toxic fătul și ceva mai greu, în lapte. S-a stabilit, că copiii născuți de la mamele care au folosit alcool se deosebesc printr-o evoluție psihică tardivă brutală. Distribuția alcoolului în organism depinde de particularitățile specifice ale lui: alcoolul este moderat solubil în grăsimi neutre și bine solubil în apă. Distribuția lui, în general este direct proporțională cu hidratarea tisulară și indirect proporțională cu conținutul de grăsimi.

Distribuția în țesuturi după resorbție se prelungește 1-1,5 ore; în această fază concentrația în sânge e mai superioară decât în organe; în faza eliminării - invers. Alcoolul posedă un organotropism pronunțat față de creier (conținut superior de apă, vascularizare bogată, afinitate specifică a lipidelor), unde concentrația etanolului depășește conținutul în sânge. Creierul continuă să se satureze cu alcool chiar și în faza eliminării lui.

Alcoolul se concentrează în secretul prostatei, testicule și spermă, acționând toxic asupra celulelor sexuale și funcției de reproducere în general.

Alcoolul se supune unei biotransformări complexe în organism. Circa 90% se oxidează și numai 10% se elimină neschimbat prin plămâni (calea principală 5-7 %), rinichi (o parte se reabsoarbe din nou) și glandele sudoripare (4-5%). Până la 70-80% se metabolizează în ficat pe calea oxidării; un rol nesemnificativ îl joacă rinichii, creierul, pulmonii și alte organe. Viteza oxidării variază de la 90 până la 135 mg/kg/oră (în mediu 100-120 mg/kg/oră la bărbați și 75-90 mg/kg/oră la femei). De menționat, că produsul principal al oxidării – acetaldehida, care se elimină considerabil mai lent și e capabilă de a cauza un șir de dereglări.

Metabolismul etanolului se efectuează pe trei căi principale, semnificația cărora este diferită și variabilă în dependență de toleranță:

a) Oxidarea în hepatocite și într-o măsură mai mică în alte organe, cu participarea enzimei speciale alcooldehidrogenaza (ADH) și NAD până la acetaldehidă:



$$C_2H_5OH \xrightarrow[\text{ADH, NAD}]{} C_2H_4O + NADH$$

Pe această cale se transformă 70-80% de alcool metabolizabil (60-70% în ficat și 10-20% în alte țesuturi). Această cale de biotransformare joacă rolul principal la oamenii sănătoși nepotatori ai alcoolului.

b) Oxidarea cu ajutorul sistemului hepatic microsomial nespecific de oxidare (fără ADH), cu participarea citocromului P-450. sistemul conține enzime superior inductibile, activitatea cărora crește la potatori cu accelerarea transformării unui șir de substanțe medicamentoase; în ficatul fătului instalarea acestui sistem se observă la a 17-20-a săptămână.

c) Oxidarea cu ajutorul catalazei, oxidazelor și peroxidazelor tisulare. Pe această cale se metabolizează până la 10-15% de alcool; în beție și alcoolism rolul acestei căi semnificativ crește.

Astfel, obişnuinţa faţă de alcool în mare măsură este legată de sporirea activităţii tuturor mecanismelor de detoxicare şi este temelia toleranţei (alcoolicii pot suporta până la 1,5-2 l de alcool pe zi). Această „superactivare" a enzimelor nu este durabilă şi în lipsa alcoolului activitatea lor rapid descreşte până la valori normale. Evoluţia treptată a modificărilor funcţionale şi morfologice pronunţate în organe, mai ales în ficat, conduce la aceea, că mecanismele de detoxicare „cedează" (se epuizează) şi toleranţa se schimbă prin creşterea sensibilităţii.

Procesul de biotransformare are loc în condiţiile aerobiozei. Un adult metabolizează în mediu 7-10 g/oră, iar concentraţia de etanol din sânge scade cu 0,15-0,2 g/oră. Consumul cronic poate creşte viteza de metabolizare până la 0,3-0,4 g/oră. Maladiile hepatice pot reţine semnificativ procesul de oxidare.

Ca consecinţă a oxidării primare se formează acetaldehida, transformarea de mai departe a căreia decurge cu mult mai lent, mai ales, la alcoolici. De acumularea acetaldehidei sunt legate multe simptome ale intoxicaţiei cu etanol şi mahmureala (cefalee, dereglări cardiace etc.). Vârful tulburărilor cardiovasculare după utilizarea alcoolului (în dependenţă de cantitatea consumată) au loc după 6-36 de ore după ingestie.

Rolul acetaldehidei în intoxicaţia acută şi cronică cu alcool este semnificativ. Acesta este metabolitul principal al alcoolului, deşi, nivelul lui în sânge este relativ mic, de ordinul 1/1000 din concentraţia alcoolului. Acetaldehidei i se atribuie un rol important în patogenia unui şir de tulburări psihice acute şi intoxicaţiei cronice. Actualmente se pune întrebarea: alcoolismul sau acetaldehidismul? O parte mare de metabolit (până la 60%) se oxidează în afara ficatului cu ajutorul aldehiddehidrogenazelor tisulare puţin specifice. La alcoolici, metabolismul acetaldehidei este încetinit, iar nivelul ei în sânge este cu mult mai înalt decât la persoanele sănătoase, care au folosit aceiaşi cantitate de alcool. Oxidarea acetaldehidei (necesită O_2, NAD, Co-A) duce la formarea acetil-CoA.

Ultimul se include:

a) în metabolismul energetic, care reţine transformarea piruvatului (ultimul se transformă în lactat cu evoluţia lactacidemiei şi acidozei);

b) în sinteza acizilor graşi (la utilizarea cronică a alcoolului sunt caracteristice lipodistrofia organelor şi obezitatea);

c) în sinteza colesterolului, care contribuie la afectarea aterosclerotică a aortei, vaselor cerebrale şi coronariene.

Acetaldehida manifestă şi acţiune malefică directă asupra unui şir de sisteme ale organismului. Acetaldehida provoacă eliberarea catecolaminelor din depozite, care duc la creşterea tonusului vaselor rezistive (posibilitatea provocării puseului hipertensiv), la tahicardie, activarea proceselor metabolice în miocard cu creşterea necesităţii în oxigen, tulburări de circulaţie coronariană (disconfort, dureri în regiunea cordului, acces de angor pectoral, aritmii).

De acetaldehidism sunt legate parţial şi tulburările psihice în alcoolism şi delirul alcoolic. S-a stabilit, că acetaldehida este capabilă să se condenseze direct cu unii metaboliţi ai catecolaminelor, în special cu dopamina, în urma căreia se formează salsalinolul, analog al gigantinei, care provoacă halucinaţii.

Condensarea acetaldehidei cu serotonină formează harmalina, inhibitor al monoaminooxidazei şi halucinogen cunoscut. În fine, oxidarea intensivă a alcoolului în celule duce la acumularea valenţelor reductoare (NADH, NADPH), care pot orienta metabolismul catecolaminelor de la calea oxidativă la cea de reducere, cu formarea tetrahidroozochinolinei, care se acumulează în creier şi acţionează după tipul „mediatorilor falşi", care înlocuiesc catecolaminele. S-a demonstrat, de asemenea, că în perioadele de intoxicaţie cu alcool şi abstinenţă este intensificată producţia şi circulaţia noradrenalinei şi dopaminei în creier, precum şi secreţia adrenalinei de către suprarenale.

Astfel, în urma intervenirii în metabolismul monoaminelor cerebrale acetaldehida şi alcoolul (mai puţin) accelerează şi duc la apariţia substanţelor cu proprietăţi halucinogene, compuşilor endogeni similari morfinei. Nu este exclus, că folosirea alcoolului este însoţită, de asemenea, de eliberarea endorfinelor cu acţiunea lor psihotropă. A fost înaintată ipoteza, că anume aceste modificări în primul rând sunt responsabile de euforia alcoolică şi formarea narcomaniei alcoolice.

EFECTELE SISTEMICE ALE ALCOOLULUI

Acţiunea asupra sistemului nervos central

După acţiunea sa biologică alcoolul este asemănător cu anestezicele generale inhalatorii. Ca şi anestezicele alcoolul manifestă consecutiv acţiune analgezică, excitantă, anestezică generală şi, în fine, acţiune paralizantă asupra SNC.

Particularităţi caracteristice sunt stadiul prelungit de excitaţie cu pierderea tardivă a conştiinţei şi diapazonul narcotic mic. Din această cauză nu se poate utiliza în calitate de anestetic. Starea de ebrietate se manifestă mai des prin stare de excitaţie cu somnul ulterior. Excitaţia apare în urma diminuării inhibiţiei interne şi este însoţită de tulburările diferenţierilor, de pierderea capacităţii de a aprecia critic mediul înconjurător şi faptele sale, supraaprecierea persoanei proprii etc. Caracterul comportării oamenilor în condiţiile de ebrietate alcoolică este multilaterală, individuală şi deseori dificilă de a o pronostica.

Efectul deprimant asupra SNC, în principal este reprezentat prin mecanism de tip anestezic (stabilizare membranară), dar şi prin: stimularea activităţii inhibitorii a sistemului GABA-ergic (acţiune similară benzodiazepinelor); inhibarea funcţiei receptorului glutamat; inhibarea pătrunderii ionilor de calciu în canalele de calciu voltaj dependente. Sunt deprimate astfel lobul frontal, lobul occipital, cerebelul, fiind afectate consecutiv gândirea şi dispoziţia. Apar, de asemenea, tulburări de vedere, de echilibru şi coordonare motorie. Sunt afectate achiziţiile cele mai recente, inhibiţiile şi autocontrolul dobândite prin educaţie şi antrenament, precum şi performanţele psihointelectuale.

Consumul cronic de etanol duce la apariţia unor sindroame ireversibile: demenţă asociată cu lărgirea ventriculelor cerebrali, degenerescenţa cerebelului, neuropatie periferică sau miopatie (corelate cu deficitul de tiamină indus de etanol), manifestări psihice reprezentate de delirium tremens şi sindromul Korsakoff. Consumul cronic de alcool poate produce ***dependenţă*** şi ***toleranţă***.

Dozele obişnuite de alcool induc toleranţă îndeosebi faţă de efectul sedativ şi hipnotic. Toleranţa la alcool are şi o componentă farmacocinetică. Consumatorii cronici metabolizează mai rapid alcoolul decât consumatorii ocazionali (vezi mai sus). Alcoolul dezvoltă toleranţă şi dependenţă încrucişată cu barbituricele şi tranchilizantele.

Capacitatea alcoolului de a exercita asupra psihicii acţiune de „descătuşare" în doze mici, de a atenua încordarea, emoţiile negative, a ridica dispoziţia, de a lua contact cu oamenii, a servit din timpuri străvechi ca motiv pentru utilizarea băuturilor alcoolice la mesele de sărbătoare. Însă anume acţiunea euforizantă a alcoolului devine treptat sursă de narcomanie la oamenii cu controlul inhibitor slab, cu calităţi voliţionale inferioare. Problemele modificării personalităţii în alcoolism se studiază în cursul de psihiatrie (tab. 35).

Tabelul 35

Corelaţia dintre nivelul alcoolemici şi efectele sistemice

Alcoolemie (g %)	*Zona nervoasă interesată*	*Consecinţe clinice*
0,05-0,1	Lob frontal	Scăderea inhibiţiilor creşterea încrederii scăderea vitezei de reacţie
0,15-0,30	Lob parietal Lob occipital cerebel	Tulburări vizuale uşoare eventual diplopie tulburări de vorbire scăderea atenţiei alterarea percepţiei ataxie scădere performanţei motorii
0,30-0,50	Lob occipital cerebel diencefal	Alterarea vederii tulburări grave de echilibru stupoare
> 0,5	Bulb	Comă insuficienţă respiratorie şi circulatorie

I.C. Constantinescu. Farmacologie. INFOmedica, 2000. p. 149.

Acţiunea alcoolului asupra circulaţiei sanguine

Începând cu doze mici, alcoolul manifestă acţiune capilarotoxică, sporeşte agregarea plachetară şi a hematiilor. Ca consecinţă se pot forma conglomerate din elemente figurate cu dereglări ale microcirculaţiei în acele ţesuturi, unde se creează cele mai mari concentraţii de alcool (creier, miocard). Întrucât în condiţii fiziologice obişnuite alimentarea neuronilor, îndepărtaţi de capilare se află la limita posibilităţilor satisfacerii necesităţii lor în oxigen, sub influenţa etanolului apar uşor microfocare de excludere a celulelor nervoase.

Aşa simptome de mahmureală, precum sunt: cefaleea, apatia, tulburările gândirii, mişcărilor etc., actualmente se explică, în temei, prin hipoxie cerebrală, distrugerea neuronilor în urma multiplelor hemoragii punctiforme şi trombozei capilarelor.

În alcoolism şi la potatori aceste schimbări patomorfologice se agravează de

prezența modificărilor sclerotice timpurii ale vaselor cerebrale și hipoxia cerebrală cronică. La persoanele care se află în ebrietate puternică, inclusiv la tineri, sunt posibile tulburări mortale ale circulației cerebrale: hemoragii subarahnoidale în ventriculele cerebrale, ictusuri trombotice.

Influența nefavorabilă a alcoolului asupra miocardului este provocată de mai multe cauze: a) de modificările analogice descrise mai sus în regiunile vaselor terminale ale miocardului, care pot duce la apariția numeroaselor microinfarcte, inițial asimptomatice, cu evoluția ulterioară a cardiosclerozei; b) de acțiunea toxică directă a alcoolului asupra metabolismului și contractilității cardiace (scăderea activității dehidrogenazelor, citocromoxidazei, controlului respirației, cantității de ATP, KF, glicogen; inhibarea reacțiilor lanțului glicolitic până la bloc, care amintește avitaminoza B_1, activității ATP-azelor, capacității mitocondriale și a reticulumului endoplasmatic de a lega Ca^{2+}, deficitul de K etc.); c) de tulburările reglării neuroendocrine a funcției și metabolismului cardiac, drept consecință a eliminării sporite de catecolamine, a lipolizei.

În urma modificărilor enumerate apare sau se acutizează cardiopatia ischemică. Totodată, un aport semnificativ în această patologie înscrie tulburarea reglării centrale a funcției cardiace și tonusului vascular după tipul sindromului diencefalic alcoolic. Ultimul evoluează la vârful intoxicației alcoolice și în primele zile după ea, mai des noaptea și poate fi cauza morții subite. Simptomele caracteristice sunt: tahicardie, extrasistolii, intermitențe în lucrul inimii cu senzația de stop cardiac, frica morții, neliniște, frisoane, febră, hiperemia sau paloarea feței, adinamie, puseu hipertensiv (la bolnavii cu hipertensiune arterială).

Utilizarea sistematică a alcoolului duce, de asemenea, la vasodilatație cutanată de cauză centrală și pierdere de căldură. Consumul cronic de alcool etilic poate produce cardiomiopatie dilatativă, efect datorat în bună parte deficitului de tiamină și hipertensiune arterială, alcoolul fiind responsabil pentru 5% din cazurile de hipertensiune.

Influențarea aparatului respirator cu diminuarea sensibilității centrului respirator la acțiunea bioxidului de carbon. Alcoolemii ridicate de 3,4-4 g% determină inhibiție periculoasă a centrului respirator cu risc de deces.

Influența alcoolului asupra organelor digestive

Acțiunea etanolului asupra secreției gastrice în premieră a fost studiată obiectiv de I.P. Pavlov și concretizată ulterior:

- soluțiile de 3-12% (mai ales în prezența acizilor organici și CO_2) cresc secreția, aciditatea totală și conținutul de HCl;
- soluțiile de 15-20% și mai brutal stimulează secreția de HCl, însă irită mucoasa și provoacă hiperproducție de mucus;
- soluțiile de 25-50% duc la inhibarea secreției, scăderea puterii de digestie a sucului, hiperproducție de mucus;
- soluțiile de 60-90% manifestă acțiune cauterizantă asupra mucoasei.

Consumul frecvent de alcool, mai ales sub forme de băuturi tari, la început duc la evoluția gastritei hiperacide, care se schimbă cu epuizarea funcției secretorii și stare hipoacidă.

Sub influenţa alcoolului se afectează precoce funcţia pancreasului, iniţial cea endocrină (diabet latent). La consumul cronic de băuturi alcoolice se dezvoltă des pancreatita calculoasă. În sucul pancreatic creşte conţinutul de enzime şi proteine, care se precipită în canale şi, obturându-le, provoacă inflamaţia lobulurilor glandulare, fibroza şi atrofia lor, degenerescenţa, cistita glandei, calcificare. Pancreatita cronică la persoanele consumatoare cronice şi alcoolici se întâlneşte în 10-30% cazuri.

Alcoolul manifestă acţiune nefastă asupra *ficatului*. În procesul de oxidare a lui din procesul metabolic se înlătură lipidele şi glucidele. Grăsimile nerealizate se depozitează în hepatocite cu formarea steatozei, care se depistează la 60-80% de potatori. În ficat creşte sinteza colesterolului. O parte de grăsimi se transformă în cetone cu evoluţia cetoacidozei şi în lipoproteine. Se creează condiţii pentru evoluţia şi progresarea rapidă a aterosclerozei. La aceasta contribuie activarea sistemelor hipofizar-adrenal şi simpatico-adrenal. Consecutivitatea tulburărilor funcţiei hepatice se reprezintă astfel: modificări distrofice, în special steatoza hepatocitelor → hepatită alcoolică (la circa 30-70% potatori şi alcoolici după diferite date) → ciroză hepatică. Hepatita alcoolică acută se aseamănă după evoluţie cu cea virală, dificil se supune tratamentului şi mortalitatea constituie de la 4-5% până la 20%.

Dozele mari de alcool cresc secreţia de ACTH şi stimulează *eliberarea de hormoni corticosuprarenali*. Consumul cronic de etanol produce *scăderea concentraţiei de testosteron* la bărbaţi, cu dispariţia caracterelor sexuale secundare şi feminizare.

Consumul cronic de alcool etilic poate produce anemie prin *deficit de acid folic* şi *anemie feriprivă* consecutivă sângerărilor gastrointestinale repetate.

Etanolul *creşte diureza* datorită deprimării secreţiei de hormon antidiuretic retrohipofizar, cu scăderea consecutivă a reabsorbţiei tubulare de apă.

Consumul cronic de alcool are consecinţe negative asupra dezvoltării embriofetale, putând induce *sindromul alcoolic fetal* caracterizat prin: hipotrofia arcadelor temporo-mandibulare, circumferinţă craniană redusă, retardare mintală, întârzieri în creştere, dificultăţi în integrarea socială etc.

Etanolul provoacă deprimarea capacităţii imunitare a organismului, fapt ce explică incidenţa mai mare a bolilor infecţioase la alcoolicii cronici.

Alcoolul potenţează efectele deprimantelor centrale (sedative, tranchilizante, hipnotice, neuroleptice, opioide). Ingestia de băuturi alcoolice în cursul tratamentului cu aceste medicamente poate diminua performanţele psihomotorii. Alcoolul creşte toxicitatea hepatică a paracetamolului, datorită formării în exces de metaboliţi hepatotoxici ai analgezicului şi potenţează acţiunea antihistaminicelor şi a antihipertensivelor de a produce hipotensiune arterială posturală.

Intoxicaţia cronică cu alcool (farmacodependenţa de alcool - dipsomanie)

La alcoolici evoluează fenomene de dispoziţie instabilă, iritabilitate, tulburări de somn, digestie. Dispare controlul asupra propriilor fapte. Se pierde simţul datoriei şi ruşinea. Treptat scade memoria, atenţia, capacitatea de muncă fizică şi intelectuală, autocritica, calităţile voinţei, perseverenţa în urmărirea (atingerea) scopului, capacitatea de a primi hotărâri responsabile în situaţii complexe, calităţile morale etc. Treptat se dezvoltă astfel de calităţi ca egoismul, neglijarea intereselor societăţii şi a familiei, cinismul, pierderea sentimentului de ruşine, datorie, grosolănie (mârlănie)

și cruzime, ignorarea regulilor morale ale societății. Ulterior la bolnavi apar psihozele alcoolice, dereglări din partea sistemului nervos periferic (neurite, polineurite etc.). Alcoolul determină atât dependență psihică, cât și cea fizică.

Alcoolismul este însoțit de maladii grave ale organelor interne: distrofie gravă a miocardului, gastrită cronică, hepatită și ciroză hepatică. Ultimele la alcoolici se întâlnesc de 8 ori mai frecvent, decât la persoanele care nu consumă alcool. Tulburările alimentației provoacă fenomene de polihipovitaminoze. Mai mult de 80% de crime, infracțiuni, accidente rutiere, încercări de suicid revin persoanelor în stare de ebrietate sau mahmureală.

Tratamentul alcoolicilor se efectuează în instituții specializate (narcologice). Deopotrivă cu terapia medicamentoasă, îndreptată la înlăturarea sindromului de abstinență (barbiturice, tranchilizante, neuroleptice, sedative) și intoxicație (glucoză, vitamine, insulină etc.) pe larg se utilizează psihoterapia și hipnoza.

Tratamentul alcoolismului constă în administrarea de **disulfiram**, medicament care administrat singur nu exercită în doze terapeutice, efecte farmacodinamice proprii, dar asociat cu etanolul blochează oxidarea hepatică a acestuia la stadiul de acetaldehidă, prin inhibarea aldehiddehidrogenazei. Acumularea acetaldehidei produce un complex de modificări caracteristice, care se suportă subiectiv greu, efecte respiratorii (dispnee, tuse); digestive (grețuri, vomă); circulatorii (hiperemia tegumentelor, senzație de căldură, tahicardie, cardialgii, hipotensiune arterială); nervoase (cefalee pulsatilă), frica morții etc., fenomene ce durează 30-80 minute în cazurile ușoare și câteva ore în cele severe. Efectul disulfiramului apare, dacă se consumă alcool etilic într-un interval de timp cuprins între 15 minute și 48 de ore de la administrarea acestuia. Utilizarea repetată (zilnic sau la 2-4 zile) a asociației disulfiram-etanol induce apariția unui reflex condiționat negativ util în tratamentul alcoolismului (frica și dezgustul față de alcool).

Se folosește preparatul francez *esperal*, care reprezintă comprimate sterile de disulfiram (teturam) pentru implantare subcutană. Cu ajutorul acestui preparat în organism se creează un depozit de disulfiram și se asigură sensibilizarea permanentă către alcool, care exclude intervale în administrarea preparatului.

Intoxicația acută cu alcool

În tabloul clinic al intoxicației acute cu alcool se evidențiază următoarele perioade:

1. Perioada toxicogenă care se manifestă prin stare de comă, alte dereglări neurologice, dereglarea respirației, paloarea pielii, tahicardie, hipotermia corpului, deseori are loc voma, legată de iritarea mucoasei gastrice. Evidențiază două stadii de comă alcoolică: a) coma superficială și b) coma profundă.

Stadiul comei superficiale se manifestă prin pierderea conștiinței, lipsa de contact, micșorarea reflexelor corneale, pupilare, inhibarea puternică a senzației de durere. Dereglările neurologice sunt instabile: micșorarea sau creșterea tonusului muscular, reflexelor tendinoase, apariția simptomelor patologice ale ochilor („jocul pupilelor", mișcarea înotătoare a bulbilor oculari, anizocorie) care au un caracter tranzitoriu. Creșterea tonusului muscular este însoțit de trismul musculaturii mas-

ticatoare, aparenţa simptomelor meningeale, miofibrilări. Mărimea pupilelor poate fi diferită, dar mai des se observă mioză. Tensiunea arterială este normală sau chiar mărită.

Stadiul comei profunde se manifestă prin pierderea senzaţiei de durere, lipsa sau micşorarea reflexelor corneale, pupilare, tendinoase, atonie musculară, hipotermie, hipotensiune arterială. Astfel simptomatica neurologică a comei alcoolice, mai ales a celei profunde, nu este caracteristică numai pentru această patologie.

2. Perioada somatogenă se manifestă prin dereglări psihoneurologice, sindromul miorenal, pneumonii etc.

Gravitatea intoxicaţiei depinde de doza de alcool folosită şi de concentraţia lui în sânge (tab. 36). Determinarea acesteia deseori are importanţă medico-legală şi pronostică.

Tabelul 36

Concentraţia alcoolului în sânge (‰)

Conţinutul normal	0,018
Ebrietate uşoară	0,05-0,1
Ebrietate de grad mediu	1,0-2,0
Ebrietate de grad grav	2,5-3,0
Deces:	
– există	3,0
– de regulă	6,0

Întrucât alcoolul parţial se elimină prin plămâni, el se poate doza în aerul expirat. Proba (testul) are numai valoare orientativă, fiind nespecifică. De aceea pentru expertiza precisă este necesar de a doza alcoolemia.

Tratamentul intoxicaţiei acute cu alcool include mai multe grupe de măsuri care se înfăptuiesc consecutiv sau paralel:

1. Preîntâmpinarea absorbţiei de mai departe a alcoolului. Dacă conştiinţa şi poziţia sunt păstrate parţial, evacuarea conţinutului gastric se atinge cu provocarea vomei. Dacă aceasta nu este suficient, se pot folosi remedii vomitive. Bolnavului i se dă o poziţie care va exclude aspirarea maselor vomitive. În formele grave de intoxicaţie (coma alcoolică) remediile vomitive sunt contraindicate. În acest caz se efectuează lavajul gastric. La finele spălăturii gastrice prin sondă se introduce sulfatul de sodiu 20-30 g într-un pahar cu apă. Purgativul salin nu numai intensifică eliminarea alcoolului, dar împiedică şi absorbţia lui.

2. Susţinerea funcţiilor vitale. Încercările de denarcotizare forţată din starea de narcoză alcoolică cu ajutorul analepticelor actualmente nu este îndreptăţită din cauza multiplelor complicaţii. Numai în intoxicaţie moderată pentru a evacua toxicul şi în scopul profilactic al tulburărilor respiratorii şi a colapsului în timpul transportării se recurge la administrarea intramusculară a niketamidei (3-5 ml).

Tulburările grave ale respiraţiei necesită intubare, aspirarea mucozităţilor din căile respiratorii, respiraţie asistată. În cazul imposibilităţii efectuării respiraţiei asistate, stimularea centrului respirator se poate atinge cu administrarea intravenoasă a bemegridului (câte 5 ml soluţie de 0,5%, lent) cu intervale de 5 min pe parcursul a 30

min până la restabilirea volumului inofensiv de ventilare pulmonară. Doza sumară poate atinge 30-50 ml. În caz de diminuare a funcției cardiace, hipotensiune arterială sunt necesare măsuri urgente de susținere a circulației (glicozide cardiotonice, noradrenalină, dopamină etc.).

3. Intensificarea metabolismului și eliminării alcoolului. Un remediu specific care intensifică de două ori oxidarea alcoolului este fructoza (soluție 10% intravenos sau intern în doza de 120 g), de asemenea, sub formă de fructozodifosfat de sodiu, compus bogat în energie (250-300 ml soluție 10%, intravenos). Dacă este păstrată funcția renală și lipsesc semnele de insuficiență cardiacă și edem pulmonar, cu scopul intensificării eliminării alcoolului se poate folosi metoda diurezei forțate.

Utilizarea diureticelor (furosemid, manit), de asemenea, este benefică cu scopul micșorării hidratării cerebrale care este crescută în intoxicația cu alcool. Totodată, este necesar de a compensa pierderea de lichid și de electroliți cu urina. Alcoolul etilic este bine solubil în apă și astfel trece din țesuturi în patul vascular și se elimină de către rinichi.

4. *Corecția tulburărilor metabolice.* De obicei, în intoxicația acută cu alcool evoluează acidoza, pentru înlăturarea căreia este necesar de administrat intravenos prin perfuzie hidrocarbonatul de sodiu (câte 150-200 ml de soluție 10% 2-3 ori în zi). Rezultatele benefice în intoxicația acută cu alcool se atinge cu administrarea intravenoasă a inozinei, care îmbunătățește metabolismul energetic și manifestă acțiune hepatoprotectoare (câte 1000-1200 mg și mai mult pe zi). În calitate de remediu energetic poate fi folosită soluția izotonică de glucoză (câte 300-500 ml soluție de 5% sau repetat câte 20-40 ml soluție de 40%). Se folosesc, de asemenea, vitaminele, mai ales din grupul B (B_1, B_6, C etc.).

7.4. Anticonvulsivantele cu spectru larg de acțiune (simptomatice)

Această grupă cuprinde substanțele care inhibă funcția centrilor motorii și se utilizează pentru tratamentul stărilor convulsive de diversă geneză.

Cauzele și mecanismele evoluției convulsiilor sunt variate, uneori bine cunoscute, în altele – mai puțin (tab. 37).

Medicul, care efectuează asistența urgentă simptomatică, în majoritatea cazurilor, nu are semnificație hotărâtoare, deoarece reacțiile convulsive se abolesc, de obicei, cu unele și aceleași remedii. Numai în unele cazuri (șocul hipoglicemic, tensiunea intracraniană crescută, acțiunea unor toxice) natura convulsiilor este cunoscută și terapia patogenică include abordarea patogenetică.

Bineînțeles, că exemplele care se indică în tabel în nici un caz nu includ toate cauzele și mecanismele reacțiilor convulsive. Accese de convulsii pot fi observate și pe fondalul stării comatoase, hipotonusului muscular în intoxicațiile cu deprimante ale SNC (neurolepticele fenotiazinice, glutetimida, alcoolul etilic etc.). Tulburările hemodinamicii de tipul colapsului, dereglările circulației cerebrale, hipoxia și edemul cerebral, probabil, sunt cele mai generale cauze ale convulsiilor. Sindromul convulsiv pe fondal de comă se supune dificil tratamentului.

Tabelul 37

Cauzele reacţiilor convulsive şi remediile pentru tratament

Cauzele convulsiilor	*Mecanismul reacţiilor convulsive*	*Remedii terapeutice*
Intoxicaţie cu medicamente sau toxice: ▪ Analepticele: bemigrida, pentetrazolul, camforul; ▪ procaina, difenhidramina, penicilinele, cefalosporinele etc.; ▪ picrotoxina, bicuculina şi analogii; ▪ stricnina, securenina şi toxice analogice; ▪ inhibitoarele sintezei GABA-remediile antituberculoase din grupa izoniazidei, unele antidepresive şi toxicele cu acţiune analogică; ▪ inhibitoarele colinesterazei – galantamina etc., insecticidele organofosforice etc. ▪ analgezicele opioide (morfină, trimeperidină etc.) ▪ intoxicaţie cu un toxic necunoscut	Activarea centrelor motorii ale scoarţei cerebrale, hipocampului. Blocajul receptorilor inhibitori GABA-ergici la diferitele niveluri ale SNC. Blocajul receptorilor inhibitori glicinergici preponderent în măduva spinală. Deficitul de GABA în neuronii cerebrali inhibitori. Activarea centrelor motorii ale scoarţei cerebrale şi sistemului strio-palidar. Activarea receptorilor opioizi cerebrali, hipoxia. ?	Barbituricele. Benzodiazepinele (antagonism direct), barbituricele. Barbituricele (benzodiazepinele sunt puţin eficiente). Oxibutiratul de sodiu, vitamina B_6, barbituricele (benzodiazepinele sunt puţin eficiente). Atropina, colinoliticele centrale, benzodiazepinele. Naloxona, benzodiazepinele. Benzodiazepinele, barbituricele. Nalaxon
Tetanos	Blocajul neuronilor inhibitori ai măduvei spinale de către toxine.	Benzodiazepinele (doze mari), miorelaxantele periferice, anestezicele generale.
Meningite, traume craniene, arahnoidită	Creşterea tensiunii intracraniene, edemul cerebral, excitarea directă a centrelor motorii.	Benzodiazepinele, terapie deshidratantă, sulfatul de magneziu, antihipoxantele.
Dereglări ale circulaţiei cerebrale acute	Tulburări locale şi generale ale circulaţiei cerebrale, edem cerebral, hipoxia.	Benzodiazepinele, barbituricele, antihipoxantele, terapie suportivă.
Eclampsia gravidelor, eclampsia renală	Autointoxicarea cu metaboliţi, edem cerebral	Benzodiazepinele, terapia deshidratantă,
Supradozarea insulinei	Hipoglicemie acută, deficitul energetic cerebral	Glucoza, epinefrina, glucagonul.

Tratamentul stărilor comatoase grave nu se limitează numai cu lichidarea hiperkineziei, deşi aceasta are importanţă hotărâtoare. În majoritatea cazurilor convulsiile au un caracter clonico-tonic. În acest moment are loc stopul respiraţiei, care este mai pronunţat, cu cât mai exprimată este componenta tonică (de obicei cea mai îndelungată). Aceasta duce la dezvoltarea hipoxiei, care susţine reacţia convulsivă, creşte permeabilitatea barierei hematoencefalice şi edemul ţesutului cerebral. De aceea, terapia complexă a stărilor convulsive include următoarele elemente:

a) utilizarea remediilor anticonvulsive, după posibilitate diferenţiat (succesul tratamentului de multe ori depinde de insistenţa şi oportunitatea lui, cu păstrarea tuturor măsurilor de precauţie, care includ controlul permanent al respiraţiei şi nivelului tensiunii arteriale; cele mai bune rezultate se ating la administrarea anticonvulsivantelor pe parcursul primei ore de la începutul sindromului, atunci când la utilizarea lor întârziată, peste 3-6 ore, letalitatea creşte brusc);
b) susţinerea funcţiei respiratorii (oxigen, la necesitate – intubarea şi respiraţia asistată);
c) combaterea permeabilităţii crescute a membranelor şi barierei hematoencefalice, edemului cerebral;
d) măsuri de caracter etiopatogenetic (tratamentul chirurgical) al hemoragiei cerebrale, traumei cerebrale, remedii antimicrobiene în meningită etc.

I. Clasificarea anticonvulsivantelor simptomatice după apartenenţa de grup:

- **Barbituricele hidrosolubile:** hexobarbital sodic, tiopental sodic, pentobarbital sodic, amobarbital, barbital sodic, fenobarbital sodic.
- **Benzodiazepinele:** diazepam, fenazepam, lorazepam etc.
- **Sulfat de magneziu**
- **Derivaţii GABA:** oxibutirat de sodiu.
- **Neuroleptice:** clorpromazină, droperidol, talamonal etc.
- **Miorelaxante periferice:** suxametoniu, anatruxoniu, pancuroniu etc.

II. Clasificarea anticonvulsivantelor simptomatice după capacitatea de a inhiba centrul respirator:

- **Remedii anticonvulsivante care slab inhibă centrul respirator:** benzodiazepinele, oxibutiratul de sodiu, lidocaina.
- **Remedii anticonvulsivante care inhibă puternic centrul respirator:** barbituricele, cloralhidratul, sulfatul de magneziu.

Barbituricele

Acţiunea constă în inhibiţia centrelor motorii superioare ale scoarţei, hipocampului, sistemelor aferente, ce iniţiază sau susţin convulsiile şi, într-o măsură mai mică a reflexelor motorii polisinaptice ale măduvei spinării. Afinitatea mică şi spectrul larg de influenţă asupra SNC face posibilă utilizarea lor în convulsii de diversă geneză. Însă limitează administrarea lor mai frecventă acţiunea inhibitoare asupra centrului respirator şi mai puţin a celui vasomotor, mai ales în stările patologice, ce duc la creşterea permeabilităţii barierei hematoencefalice.

Se utilizează în doze minime, pentru jugularea sau preîntâmpinarea convulsiilor. Intravenos (ce e posibil doar în perioada dintre accese sau pe fondalul anestezicelor generale) se administrează hexenalul şi tiopentalul sodic – soluţie de 1% - 10 ml. În caz de necesitate se repetă sau se injectează prin infuzie. Dacă intravenos nu e posibil se introduc intramuscular (hexenalul şi tiopentalul sodic soluţie 10% - 10 ml/10 kg, iar amobarbitalul, pentobarbitalul – soluţie 5% - 5-10 şi 2-5 ml, respectiv) sau rectal (hexenalul şi tiopentalul sodic – soluţie 5% - 10-20 ml; amobarbital, pentobarbital sodic soluţie 5% - 5-10 ml). În aceste cazuri efectul apare peste 20-30 min.

Benzodiazepinele

Activează structurile GABA-ergice la diferite niveluri ale SNC, inhibă descărcările convulsive în hipocamp, micşorează implicarea celulelor piramidale ale scoarţei, neuronilor cerebelului în reacţie, în doze mari exercită efect miorelaxant central datorită amplificării inhibiţiei GABA-ergice asupra moto-neuronilor măduvei. Diazepamul, fenazepamul, lorazepamul fac parte din cele mai efective remedii anticonvulsivante. Ele mai slab inhibă centrul respirator, însă potenţează acţiunea negativă a altor remedii de acest tip.

Cel mai des se administrează soluţie 0,5% - 2-4 ml de diazepam dizolvată în 10-20 ml soluţie izotonică sau glucoza, intravenos lent (1-1,5 min), la necesitate se repetă – 2 ml peste 10-15 min. La administrarea intramusculară (0,5% - 2-4 ml) efectul survine peste 2-3 ore datorită absorbţiei lente, din care cauză nu prezintă prioritate faţă de administrarea perorală. În aceste cazuri benzodiazepinele se utilizează doar pentru profilaxia convulsiilor.

Sulfatul de magneziu

Majorarea concentraţiei Mg în sânge duce la inhibiţia SNC (5-6 mg%) sau anestezie generală (până la 20 mg%). Mecanismul constă în antagonismul competitiv cu ionii de calciu în procesele de excitare a membranei presinaptice şi eliberare a mediatorilor în fanta sinaptică. Ca rezultat are loc inhibiţia difuză a transmisiei sinaptice, care e mai pronunţată în sistemele polineuronale şi structurale ce funcţionează intensiv (centrele convulsive). Se micşorează eliberarea acetilcolinei în sinapsele neuromusculare. La supradozarea lui are loc inhibiţia centrului respirator. Ca antagonist se utilizează clorura de calciu (10% - 5-15 ml), care înlătură acţiunea toxică şi anticonvulsivă.

Se introduce intravenos foarte rar – soluţie 25% - 10 ml, sub controlul strict al respiraţiei. Cel mai frecvent se administrează intramuscular – soluţie 25% - 5-15 ml, însă efectul survine peste 2-3 ore, de aceea preparatul se foloseşte pentru profilaxia convulsiilor sau susţinerea efectului preparatelor anticonvulsivante. Rectal nu se administrează, deoarece practic nu se absoarbe din tubul digestiv.

Oxibutiratul de sodiu

Derivat GABA, care uşor penetrează bariera hematoencefalică. Oprimă eliberarea mediatorilor excitanţi din terminaţiile nervoase şi inhibă membrana postsinaptică (cresc efectele inhibitoare). Acestea din urmă survin, posibil, datorită hiperpolarizării membranei pre- şi postsinaptice (influx de ioni de Cl^-) a receptorilor GABA.

Preparatul, de asemenea, micşorează acidoza intracelulară datorită influxului potasiului şi înlocuirii hidrogenului.

Se administrează intravenos. Efectul survine peste 10-15 min şi se menţine 2-3 ore. Se recomandă de introdus lent pentru a preîntâmpina deprimarea respiraţiei, excitaţia motoric, voma. De obicei, se asociază cu clorură de potasiu pentru a evita hipopotasemia.

Miorelaxantele periferice

Se recurge la aceste remedii atunci, când nu sunt efective celelalte remedii anticonvilsivante sau este necesară intubaţia bolnavului şi transferul lui la respiraţie asistată.

Tratamentul stării de rău epileptic (status epilepticus). Accesele de convulsii aproape permanente (cu intervale de la câteva minute până la zeci de minute) sunt o stare de iminenţă vitală şi cer terapie urgentă şi eficientă. Pentru jugularea stării de rău epileptic se utilizează următoarele preparate (dozele pentru adulţi):

Diazepamul – soluţie 0,5% în fiole câte 2 ml (de la 4 până la 12 ml), în prealabil dizolvat în soluţie izotonică; se administrează intravenos lent sub controlul respiraţiei. La reînnoirea convulsiilor injectarea se repetă de 2-3 ori pe zi.

Barbitalul de sodiu (30 ml soluţie de 2%) se administrează intrarectal după clismă evacuatorie; concomitent intramuscular se injectează soluţie de 25% de **sulfat de magneziu** 10 ml. Dacă accesul nu se întrerupe timp de 1-3 ore, se repetă administrarea în rect a substanţelor anticonvulsive, 5 ml soluţie de 25% de sulfat de magneziu intravenos lent. Ulterior intravenos lent se administrează soluţie de 2,5% de **clorpromazină** 2 ml în 40 ml soluţie de glucoză. În caz de excitaţie puternică, în lipsa dereglărilor circulatorii, doza clorpromazinei se va majora până la 100 mg (intramuscular). Cu scopul profilaxiei recidivelor, utilizarea clorpromazinei se va continua încă 2-3 zile.

Dacă starea de rău epileptic nu se jugulează cu ajutorul diazepamului, poate fi utilizat **tiopentalul de sodiu**, care se administrează intravenos lent sub controlul respiraţiei (în caz de necesitate – intubare şi ventilare asistată), soluţie de 1% iniţial câte 10-25 ml, apoi câte 5 ml peste fiecare 3-5 min până la încetarea deplină a convulsiilor; intramuscular se introduc 5-10 mg de diazepam. Narcoza superficială se prelungeşte încă timp de 12 ore după dispariţia ultimelor convulsii.

Măsură extremă, asociată cu necesitatea intubării traheii şi transferul bolnavului la ventilare artificială a plămânilor, este utilizarea narcozei combinate şi miorelaxantelor (tubocurarinei ş.a.). La ultimele se recurge în acele cazuri, când nu se poate atinge efectul cu alte remedii în cazul sindromului convulsiv grav.

După abolirea sigură a accesului, pe parcursul a câtorva zile, se prelungeşte terapia profilactică intensivă cu micşorarea treptată a dozelor preparatelor, deoarece sistarea bruscă poate provoca recidivul de rău epileptic. În calitate de măsură urgentă poate fi folosită narcoza inhalatorie (ftorotan + protoxid de azot + oxigen). Pentru profilaxia şi înlăturarea dereglărilor cardiovasculare se utilizează remedii cardiotrope; pentru stabilizarea membranelor – glucocorticoizi (prednizolon, dexametazonă etc.).

7.5. Analgezicele

Durerea este o senzaţie cu caracter de suferinţă, provocată de stimuli nocivi; ea semnalează o leziune tisulară potenţială sau existentă. **Durerea acută** are o finalitate protectoare, inducând reacţii de evitare a agresiunii cauzale (retragere, fugă), sau impunând imobilitatea regiunii lezate pentru a favoriza vindecarea şi recuperarea. Acest tip de durere se încadrează într-o reacţie generală de apărare cu predominanţă simpatoadrenergică. Simptomul psihic caracteristic este anxietatea. Durerea acută netratată poate determina tulburări somatice şi psihice grave complicaţii diverse sau poate evolua spre cronicizare.

Durerea cronică (cu o durată de peste 3 luni) – în poliartrită evolutivă, boala coronariană, cancer, nevralgii trigeminale sau glosofaringiene, în unele boli psihice etc. – nu are reacţii de apărare şi nu aduce servicii biologice. Ea este caracterizată printr-un comportament depresiv, asociat cu fenomenul de ipohondrie, tulburări de somn, reducerea activităţii, polimedicaţie, atitudine de invaliditate cronică.

Durerea este iniţiată de stimularea unor receptori senzitivi specializaţi – nociceptori – şi se transmite către măduva prin fibre aferente nociceptive. Neuronii din coarnele posterioare ale substanţei cenuşii din măduvă primesc informaţia nociceptivă venită prin neuronii ganglionilor spinali şi o difuzează pe 3 căi, care asigură reflexele simpatice şi, respectiv transmisia spre creier (îndeosebi pe calea ascendentă antero-laterală).

Informaţia dureroasă poate fi modificată la nivel spinal prin intervenţia unor neuroni intercalari inhibitori. Anumite formaţiuni centrale – substanţa cenuşie periapeductală, nucleii rafeului median, formaţia reticulară laterală a mezencefalului, locus coeruleus – exercită, de asemenea un control inhibitor asupra neuronilor din coarnele posterioare ale măduvei implicaţi în senzaţia dureroasă. Informaţiile pornite de la măduvă şi ajunse în diferite zone ale creierului permit integrarea superioară a senzaţiei dureroase, impunându-i tenta afectivă de suferinţă şi înglobând-o în procesul cognitiv general (percepţia şi aprecierea durerii). Locus coeruleus, corpii striaţi, talamusul, hipotalamusul, formaţiunile limbice sunt îndeosebi de importante pentru reacţiile centrale induse de durere.

Tratamentul sindromului de durere de diversă provenienţă este una din problemele importante şi umane ale medicinii. Cea mai radicală cale de rezolvare este înlăturarea cauzei durerii care nu întotdeauna se poate înfăptui şi atunci se recurge la terapia patogenică şi, cu regret, la cea simptomatică. Durerea şi aşteptarea ei nu numai că provoacă la om o stare subiectiv împovărătoare şi paralizează activitatea vitală, dar este şi cauza numeroaselor reacţii patologice, care, de exemplu în traume, combustii, infarctul de miocard, pancreatită acută pot duce la instalarea şocului. De aceea, profilaxia sindromului de durere şi înlăturarea lui este una din problemele urgente a terapiei bolnavilor şi victimelor. Anume pentru acest scop au fost elaborate şi continuă intensiv să se elaboreze analgezice noi mai eficiente şi inofensive.

Analgezicele sunt substanţe care selectiv deprimă senzaţia de durere fără a deregla conştiinţa şi alte tipuri de sensibilitate.

Clasificarea:

I. Preparatele cu acțiune preponderent centrală

A. Analgezice opioacee: morfină, trimeperidină, fentanil, sufentanil, metadonă, dextromoramidă, dextrometorfan, butorfanol, buprenorfină, pentazocină, piritramid etc.

B. Analgezice neopiacee

1. Analgezice antipiretice (derivații paraaminofenolului): acetaminofen, fenacetină.
2. Preparate din diverse grupe cu efect analgezic: clonidină, amitriptilină, imipramină, ketamină, carbamazepină, valproat de sodiu, baclofen, somatostatină, calcitonină.

C. Analgezice cu mecanism complex (opiaceic și monoaminergic): tramadol.

II – Preparatele cu acțiune preponderent periferică.

A. Derivații acidului salicilic: acidul acetilsalicilic, salicilamidă, metilsalicilat, acetilsalicilat de lizină, diflunisal, salicilat de colină;

B. Derivații pirazolonei: metamizol, fenilbutazonă, fenazonă, aminofenazonă, propifenazonă, clofezonă etc.;

C. Derivații eteroacrilacetici: ketorolac.

7.5.1. Analgezicele opiacee

Analgezicele opiacee, morfinice sau ***euforizante*** sunt medicamente cu acțiune analgezică intensă, însoțită de calmarea anxietății, sedare și euforie. Ele acționează asupra SNC, favorizând procesele care controlează inhibitor durerea. Efectele sunt consecința acțiunii asupra unor receptori specifici, ***receptori opioizi***, care corespund peptidelor opioide endogene, ce reprezintă agoniștii fiziologici.

În funcție de comportamentul față de receptorii opioizi, substanțele din această clasă sunt ***agoniști*** (morfina, petidina, metadona, codeina, trimeperidina, fentanilul); ***agoniști*** parțiali (agoniști-antagoniști – buprenorfină, butorfanol, pentazocină, nalbufină, nalorfină), ***antagoniști*** (naloxonă, naltrexonă). Utilizarea substanțelor din primele două grupe este limitată de potențialul lor crescut de a produce ***dependență.***

Analgezicele stupefiante (opiacee), spre deosebire de cele nestupefiante, se caracterizează prin:

1. Efect analgezic exprimat în cadrul traumelor, infarctului de miocard, tumorilor.
2. Influență specifică asupra SNC (dezvoltarea euforiei, dependenței fizice și psihice, toleranței, sindromului de abstinență).
3. Prezența antagoniștilor specifici.

Clasificarea analgezicelor opiacee după structura chimică

1. ***Derivații fenantrenei***: morfină, hidromorfină, omnopon, codeină, hidrocodon, nalbufină, buprenorfină, morfilong, dihidrocodeină etc.;
2. ***Derivații fenilpiperidinei***: trimeperidină, fentanil, sufentanil, alfentanil, petidină, difenoxilat;

3. ***Derivaţii difenilmetanului*** (fenilheptilaminei): metadonă, dextropropoxifen, dextromoramidă, piritramidă;
4. ***Derivaţii morfinei***: levorfanol, butorfanol;
5. ***Derivaţii acidului ciclohexancarbonic***: tilidină;
6. ***Derivaţii benzomorfanei***: pentazocină, dezocină;
7. ***Diverse grupe***: tramadol.

Analgezicele opiacee se mai clasifică după provenienţă:

a) naturale: morfina, codeina.

b) de semisinteză: oxicodon, hidromorfon, heroină.

c) de sinteză: petidină, tilidină, fentanil etc.

Opiul şi morfina

Opiul (lat. opium; grec. – opion – suc de mac; din gr. opos – suc) este sucul uscat din capsulele încă verzi de mac alb – *Papaver somniferum album*, o specie de mac. Este constituit în proporţie de 25% din alcaloizi, din care două grupe sunt farmacologic active, în primul grup incluzând: morfina (10%), codeina (0,5%), tebaina (0,22%), cu structură fenantrenică şi în al doilea grup - papaverină (10%), noscapină (6%), narceină (0,2%), cu structură izochinolinică, care sunt lipsite de activitatea analgezică şi nu produc dependenţă. Alcaloizii nu sunt prezenţi ca atare în planta proaspătă, ci se formează în urma reacţiilor de oxidare în sucul obţinut din capsule.

Morfina este cel mai important alcaloid din opiu căre determină principalele acţiuni farmacologice asupra SNC şi tractului gasrointestinal.

Acţiunea analgezică este intensă şi electivă. Cea mai caracteristică latură în acţiunea opiaceelor este aceea că ele înlătură durerea fără dereglări esenţiale ale conştiinţei. Alte tipuri de sensibilitate sunt afectate puţin. Analgezia se manifestă, în deosebi, prin înlăturarea caracterului de suferinţă a senzaţiei dureroase, care devine suportabilă. Durerea continuă să fie percepută de bolnav, dar implicaţiile emoţionale cu caracter de suferinţă – anxietate, panică, sindrom psiho-vegetativ – sunt atenuate. Durerea clinică, care este însoţită evident de suferinţă este mai puternic influenţată comparativ cu cea provocată experimental; durerea prelungită, care are o componentă emoţională majoră, răspunde mai bine decât cea de scurtă durată.

Morfina şi celelalte opiacee acţionează la nivelul mecanismelor fiziologice centrale, care controlează senzaţia şi suferinţa dureroasă, mecanisme ce implică sistemele peptidelor opioide (endogene), cel serotoninergic şi noradrenergic. Sunt accentuate influenţele inhibitorii asupra mecanismelor neuronale ale durerii. Este foarte probabilă şi intervenţia la nivelul formaţiunilor cerebrale, care integrează senzaţia dureroasă şi îi imprimă caracter de suferinţă (locus coeruleus, corpii striaţi, talamusul, hipotalamusul, formaţiunile limbice).

Administrată în doze terapeutice, morfina produce sedare, o senzaţie de ameţeală şi uşoară confuzie, cu caracter plăcut (euforic) sau neplăcut – disforie. În caz de dureri şi anxietate, calmarea acestora este urmată de o stare de bine. Administrarea repetată sporeşte efectul euforizant. Uneori, pot surveni tulburări psihice: gândirea îşi pierde secvenţa logică, imaginaţia se exacerbează. După doze mari, bolnavul adoarme, dar poate fi trezit cu uşurinţă. Efectul sedativ şi euforizant, deşi uneori

avantajos terapeutic, reprezintă unul din factorii care favorizează dezvoltarea dependenţei. La anumite persoane, morfina provoacă fenomenul de excitaţie. Acest comportament, relativ rar, este mai frecvent atunci, când alcaloidul se asociază cu scopolamina (pentru pregătire preoperatorie).

Mecanismul analgeziei şi al altor efecte centrale ale morfinei şi opiaceelor în general, se datorează interacţiunii acestora cu receptorii specifici, numiţi „receptori opioizi", care sunt receptorii naturali ai unor substanţe endogene numite „morfin-like" sau opioizi.

Endorfinele sunt peptide, aparţinând la trei grupe: enkefaline (met- şi leunkefaline), beta-endorfine, dinorfine ş.a. Peptidele opioide reprezintă un mecanism fiziologic de protecţie faţă de durere. Ele deprimă transmiterea informaţiei senzitive asociate durerii şi emoţiilor, acţionând probabil aproape atât presinaptic cât şi postsinaptic. Consecutiv, diminuează eliberarea şi este împiedicată acţiunea neurotransmiţătorilor excitatori (în special substanţa P), implicaţi în transmiterea senzaţiei dureroase.

Opiaceele au afinitate pentru receptorii endorfinici, numiţi de aceea şi receptori opioizi. S-a stabilit, că preparatele acestui grup deregleazâ procesul de transmitere intracentrală a impulsurilor de durere la diferitele nivele. Opiaceele se leagă cu receptorii opioizi specifici inhibitori în SNC, fiind agonişti ai acestor receptori (activatoare).

Cel mai mare număr de receptori opioizi s-au depistat în zonele cerebrale, care participă la transmiterea şi percepţia durerii: măduva spinării (**nivelul spinal**), trunchiul cerebral, talamus şi hipotalamus, sistemul limbic, hipocampul, scoarţa cerebrală (**nivelul supraspinal**). În sinapse receptorii opioizi se situează preponderent pe membrana presinaptică şi, probabil, în afara sinapselor. Receptorii opioizi participă la reglarea multor funcţii cerebrale, fiind depistaţi şi în alte organe, de exemplu, în tractul gastrointestinal.

Analgezicele opiacee acţionează stimulator asupra receptorilor opioizi care sunt acţionaţi în mod natural de peptidele opioide endogene (structuri peptidice din categoria *endorfinelor, enkefalinelor* şi *dinorfinelor*), în scopul limitării răspunsului la stimulii nociceptivi foarte puternici.

Receptorii opioizi pot fi împărţiţi în 3 categorii (μ, κ, δ - miu, kapa, delta), cu mai multe subtipuri: μ_1, μ_2, κ_1, κ_2, κ_3, δ_1 şi δ_2. Au fost descrişi, de asemenea, receptori sigma (σ) şi epsilon (ε).

Receptorii opioizi diferă după importanţa funcţională, au localizare predominantă şi reprezentatoare cantitativă în anumite structuri cerebrale şi alte organe; diferă după afinitate faţă de diferiţi liganzi endogeni, analgezice opiacee şi antagonişti ai receptorilor opioizi (tab. 38). Acţiunea analgezicelor opioide la nivelul sistemic se caracterizează: a) prin creşterea relativ mică a pragului de durere şi eficacitate inferioară a preparatelor în excitările suprapragale, de exemplu, la incizia pielii (necesită doze mari); b) prin inhibarea profundă a procesului de sumare a excitaţiilor dureroase subpragale la toate nivelurile de transmitere a durerii, fapt care şi alcătuieşte baza fiziologică a analgeziei opioide; c) prin eficacitate preponderentă în durerile cronice survenite din organele interne cu interoreceptori relativ rari, adică în condiţiile, unde procesul de sumare a excitaţiilor este deosebit de important pentru transmiterea lor;

d) prin prezența acțiunii anxiolitice și euforizante, care inhibă așteptarea durerii, „pregătirea" psihică la ea, atenuează percepția și aprecierea senzației de durere.

Din multitudinea ipotezelor privind mecanismul experienței dureroase, considerăm ca fiind mai pertinentă pentru teritoriul stomatognat **teoria porții de control** (*emisă de Melzack și Wall în 1965*), care a revoluționat teoriile despre durere, deschizând perspectivele orientării interesului către importanța măduvei și creierului în mecanismul durerii. Potrivit lui Melzack, transmisia aferentă a impulsurilor, spre măduvă, este modulată de un mecanism de poartă, cu sediul în cornul dorsal. „Poarta" este reprezentată de creșterea activității în fibrele groase, de tip L, sau subțiri, de tip S: activarea fibrelor groase inhibă transmisia impulsului nociceptiv **(închide poarta)**, iar activarea fibrelor subțiri facilitează transmisia **(deschide poarta)**. Când impulsurile eferente pornite de la măduvă depășesc un nivel critic, se activează ariile responsabile de comportamentul complex, secvențial și de caracteristicile *experienței dureroase.*

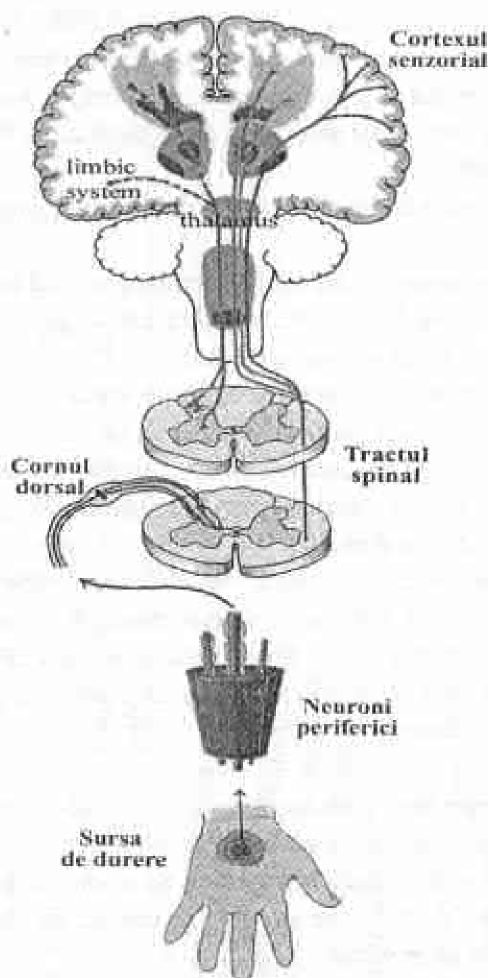


Fig. 11. *Teoria porții medulare de control a nocicepției*

Sistemul porţii de control are ca substrat anatomic neuronii de proiecţie (P) ai laminei II şi interneuronii (I) laminei IV. Fiecare din aceşti neuroni primesc din periferie impulsuri prin fibrele groase (L) şi cele subţiri (S). Fibrele groase (L) stabilesc sinapse facilitante (+) atât cu neuronii P, cât şi cu interneuronii (I), în timp ce fibrele subţiri (S) stabilesc contacte sinaptice inhibitorii (-) cu interneuronii (I) şi facilitante (+) cu neuronii de proiecţie (P). Interneuronii (I) contactează presinaptic atât colateralele groase (L), cât şi cele subţiri (S), realizând influenţe inhibitorii (-). «Poarta» funcţionează astfel: în stare de repaos, când nu există niciun trafic neuronal, poarta este «închisă», neuronul de proiecţie (P) este «inactiv». Când e activată fibra groasă (L), de exemplu, prin atingere, impulsul activează interneuronul (I), care «închide poarta», astfel se opreşte transmiterea impulsului spre neuronul de proiecţie. Astfel se evită transmiterea informaţiei non-nociceptive prin căile nociceptive de conducere. Când e activată fibra subţire (S), de exemplu, prin înţepare, impulsul inhibă interneuronul (I), care nu mai poate opri, astfel, propagarea impulsului spre neuronul de proiecţie (P). Prin urmare, «poarta» e «deschisă», iar traficul nociceptiv îşi urmează calea mai departe, inclusiv până la percepţia durerii. Dacă în acest moment se activeză fibra groasă (L), prin netezire, de exemplu, «poarta» se «închide» şi apare starea de analgezie (astfel se explică de ce după ce în timp ce frecăm locul înţepat nu simţim durere).

În acest sens, autorii individualizează trei componente implicate în experienţa dureroasă:

1. senzorial-discriminativă care oferă informaţii privind localizarea, intensitatea, tipul şi durata stimulului dureros. Acest aspect este asigurat de tracturile laterale ascendente, talamus şi cortexul somatosenzorial;

2. emoţional-afectivă care determină senzaţia neplacută de durere şi suferinţă, precum şi acţiunea organismului de a evita stimulul. Este asigurată de tracturile mediale ascendente, substanţa reticulată şi sistemul limbic. De asemenea, este strâns legată de sistemul autonom nervos care determină răspunsul vegetativ (cardiac, respirator, gastrointestinal etc.) la durere;

3. cognitiv-evaluativă care cuprinde efectele experienţelor anterioare, anxietatea, atenţia şi condiţionarea, valorile sociale şi culturale. Se datorează, în principal, activităţii cortexului frontal şi este dependentă de activitatea reticulară. Cortexul frontal pare să joace un rol important în medierea activităţilor cognitive şi trăsăturile motivaţional-afective ale durerii.

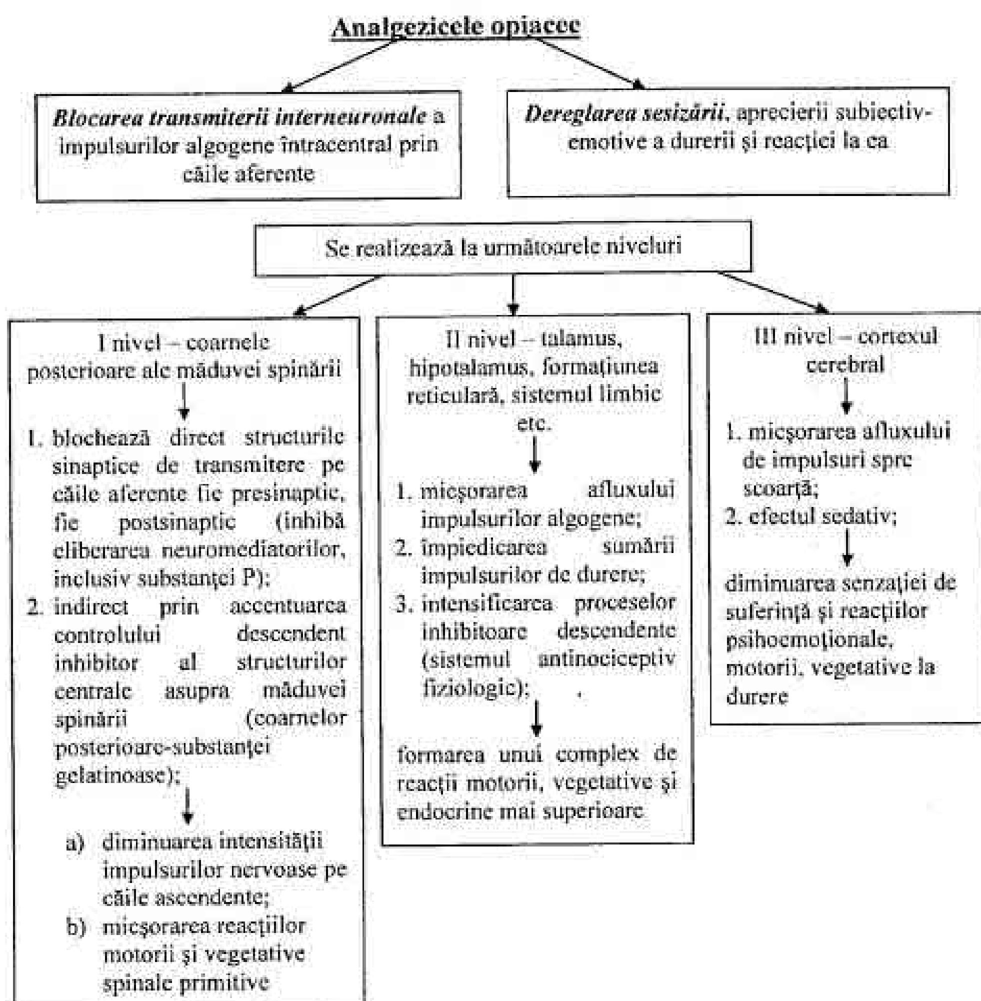
Influenţa asupra sferei psihice. Proprietăţile psihotrope ale analgezicelor opioide (în special ale agoniştilor) sunt cauza principală a dezvoltării dependenţei şi atribuirii acestor preparate la remediile narcotice. Se evidenţiază trei faze de acţiune a opioidelor asupra sferei psihice care se schimbă consecutiv. Aceste faze sunt mai ales pronunţate la utilizarea morfinei.

Tabelul 38

Caracterizarea tipurilor principale de receptori opioizi

Proprietățile receptorilor	***Tipurile μ(miu)***	***δ delta***	***κ (kapa)***	***σ(sigma)***
	Subtipurile μ_1; μ_2	***δ_1; δ_2***	***κ_1; κ_2; κ_3***	
Sistemul efector (mecanismul)	— adenilatciclaza cuplată prin intermediul proteinei G_i duce la micșorarea conținutului de AMP_c; — cuplat cu canalele pentru K^+ prin intermediul proteinei G_o cu creșterea influxului de K^+ și hiperpolarizarea membranei	Ca și la μ	Cuplate cu canalele de Ca^{2+} prin intermediul proteinei G_o cu diminuarea influxului de Ca^{2+} în celulă	
Activarea preponderentă: – peptidele endogene	Met-enkefalină, β-endorfină	Leu-endorfină, β-endorfină	Dinorfină	Nu e stabilit
– opiaceele	Morfină, trimeperidină, fentanil, tramadol, piritramid etc.			
	Buprenorfină		Pentazocină, butorfanol	
Atitudinea față de nalorfină	Antagonism	Antagonism slab	Sinergism	Sinergism
Atitudinea față de naloxonă	Antagonism	Antagonism slab	Antagonism slab	Antagonism slab
Importanța funcțională	μ_1: controlul inhibitor asupra transmiterii și percepției durerii preponderent la nivelul supraspinal, euforie, sedare, dependență psihică, creșterea tonusului musculaturii netede, mioză, efect emetizant. μ_2: inhibarea respirației, analgezie spinală, încetinirea tranzitului intestinal.	- Analgeza spinală - Efecte endocrine (hormonul de creștere); - Efecte vegetative (hipotensiune)	κ_3: analgezie supraspinală κ_2: rol necunoscut κ_1 - analgezie spinală, sedare, disforie.	Disforie, halucinații, stimularea respiratorie și circulatorie.

După V. Stroescu „Bazele farmacologice ale practicii medicale". (vol. I, II) București, 2004



1. Faza de euforie morfinică la nenarcomani este slab pronunțată și de durată mai scurtă (fig. 12). Se manifestă prin atenuarea emoțiilor negative, anxietății, fricii prin comutarea atenției la emoții și gânduri plăcute sau neutrale, într-o oarecare confuzie mintală. Efectul euforizant al morfinei își aduce aportul în fenomenul de analgezie, mai ales, la pacienții anxioși, excitați, însă nu există dependență directă în șirul analgezicelor opioide. La bolnavii care folosesc morfina pentru prima dată, euforia pronunțată se întâlnește destul de rar – aproximativ în 8% din cazuri.

Euforia este baza fiziologică pentru evoluția dependenței.

2. Faza de somn morfinic este mai pronunțat la nenarcomani. Somnul este însoțit de visuri plăcute, uneori fantastice și este necesar bolnavilor care din cauza durerii sunt chinuiți și nu sunt în stare să adoarmă.

3. Faza de abstinență morfinică poate fi latentă sau să lipsească la nenarcomani și de obicei poartă caracter grav la pasionați. Ea se manifestă prin acutizarea senzației de durere, reluarea anxietății, fricii, emoțiilor negative, apariția unui șir de modificări vegetative nedorite (aritmii, tahicardie, greață etc.). Aceste dereglări pot fi

periculoase la pacienții cu infarct de miocard, în perioada postoperatorie. Neurolepticele, beta-adrenoliticele, clonidina, M-colinoliticele centrale atenuează simptomele de abstinență.

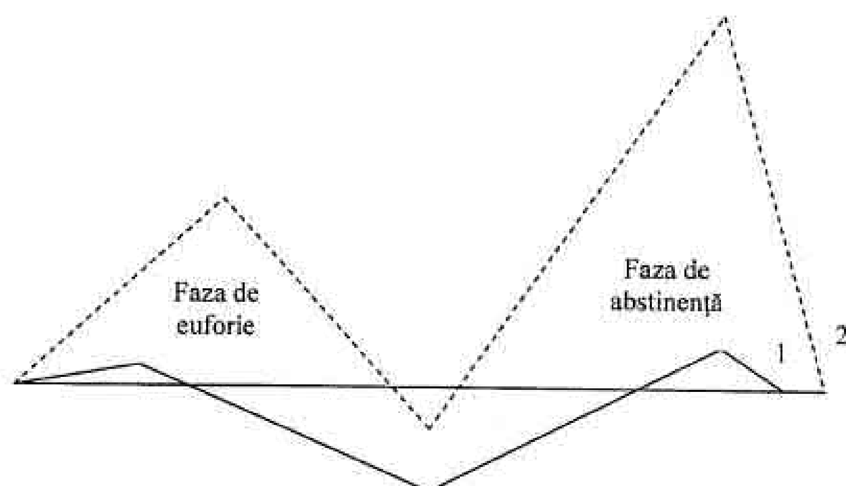


Fig. 12. *Pronunțarea relativă a fazelor acțiunii morfinei la persoanele, care au folosit pentru prima dată preparatul (1) și la narcomani (2)*

Alt caracter de acțiune asupra sferei psihice au analgezicele opiacee agoniști-antagoniști (pentazocina, butorfanolul). Ele practic nu provoacă euforie, efectul sedativ și faza de somn sunt bine pronunțate, faza de abstinență este atenuată, dependența la aceste preparate apare mai lent, decât la preparatele din grupa morfinei. Euforia este slab pronunțată și la astfel de preparate ca tramadolul, piritramida.

Influența asupra respirației. Morfina și alte opiacee deprimă centrul respirator prin stimularea unor receptori μ (μ_2) de la acest nivel și îi scade reactivitatea la acțiunea excitantă a bioxidului de carbon. Pentru dozele terapeutice, debitul ventilator nu este practic modificat, deoarece micșorarea frecvenței este compensată de creșterea aptitudinii mișcărilor respiratorii; totuși se produce oarecare retenție de bioxid de carbon.

În doze mari, respirația devine rară și superficială, iar debitul ventilator scade marcat. În intoxicație, respirația poate deveni periodică (de tip Cheyne-Stokes) și, în cele din urmă, se oprește prin paralizie centrală. Cu regret, practic toate medicamentele, care potențează analgezia opioidă, potențează și acțiunea inhibitoare a preparatelor asupra centrului respirator.

Opiaceele traversează bariera placentară și pot manifesta acțiune nevaforabilă asupra centrului respirator al fătului. Aceasta este necesar de luat în considerație la anestezia nașterilor, deoarece utilizarea analgezicelor (mai ales, agoniștilor) sporește frecvența asfixiei la nou-născuți.

Inhibarea de către morfină a centrului respirator este utilă numai într-un caz: ea se administrează în dispneea acută în astmul cardiac, edemul pulmonar. Centrul este deprimat și sensibilitatea la aferențele vagale diminuează.

Efectul antitusiv este intens, dar rar utilizat din cauza pericolului dependenței.

De asemenea, aceasta înrăutăţeşte drenajul căilor respiratorii şi influenţează nociv în perioada postoperatorie (creşterea frecvenţei atelectazelor şi pneumoniilor), dar acţiunea antitusivă a opiaceelor (codeina, etilmorfina) se utilizează în tusea seacă chinuitoare, deşi, actualmente sunt înlocuite de preparatele noi (dextrometorfan, glaucină, prenoxdiazină etc.).

Efectele asupra tubului digestiv sunt complexe şi se datorează acţiunii asupra unor receptori morfinici situaţi în plexurile nervoase intramurale. Motilitatea stomacului scade, dar creşte tonusul porţiunii antrale şi al duodenului incipient. De asemenea, creşte tonusul intestinal, mai ales la nivelul sfincterelor pot apărea spasme, urmate uneori de scurte perioade de hipotonicitate. Contracţiile ritmice nepropulsive ale intestinului sunt favorizate, dar undele peristaltice propulsive diminuează. Sunt inhibate secreţiile gastrică, biliară şi pancreatică. Ca rezultat al acestor acţiuni, tranzitul intestinal este întârziat, consistenţa scaunului creşte şi se produce **constipaţie**. Efectul este predominant de natură periferică – au fost descrise acţiuni de tip colinergic, serotoninergic şi opioid asupra neuronilor din plexurile intramurale şi asupra musculaturii netede. Constipaţia apare, de regulă, ca efect nedorit. Uneori, întârzierea tranzitului poate fi utilă pentru combaterea diareii. Efectul constipant al opiului (pulberea de opiu, extractul uscat, tinctura) rareori se foloseşte în tratamentul simptomatic al diareii neinfecţioase şi după intervenţii chirurgicale pe rect. Actualmente cu acest scop se folosesc substituenţii sintetici ai opiaceelor (derivaţii fenilpiperidinei) – difenoxilat, loperamid – cu acţiune selectivă asupra tractului gastrointestinal (la administrarea internă ei nu se absorb din tubul digestiv). Utilizarea acestor preparate în diaree nu exclude terapia antimicrobiană respectivă.

În doze terapeutice, morfina ***contractă sfincterul Oddi***, care poate duce la creşterea presiunii biliare, cu dureri însoţite de creşterea amilazei şi lipazei plasmatice (ce poate persista 24 de ore după o singură doză).

Tonusul şi amplitudinea contracţiilor ureterale sunt, de obicei, mărite, dar la persoanele la care morfina scade evident diureza, motilitatea uretrală poate fi diminuată. De asemenea, creşte tonusul muşchiului detrusor şi al sfincterului vezical, fapt ce face micţiunea dificilă. Tonusul şi contracţiile fazice ale uterului sunt diminuate şi travaliul prelungit.

În doze mari produce **bronhospasm**, probabil prin *acţiune histamino-eliberatoare*. Starea astmaticilor poate fi înrăutăţită, la aceasta contribuind, de asemenea, deprimarea respiraţiei şi reflexul de tuse, precum şi uscarea secreţiilor.

Astfel, analgezicele opiacee manifestă, în general, acţiune spasmogenă.

Morfina se referă la analgezicele, care produc **acţiune slabă asupra funcţiei sistemului cardiovascular**. Chiar şi la administrarea intravenoasă morfina provoacă hipotensiune nesemnificativă şi tranzitorie, bradicardie, ceea ce în asociere cu alte proprietăţi ale ei (anxiolitică, analgezie sigură) o face ca fiind unul din analgezicele de elecţie în infarctul miocardic. Mai pronunţat asupra tonusului vascular acţionează analgezicele grupei fenilpiperidinei (trimeperidina, fentanilul). Modificând puţin nivelul tensiunii arteriale în condiţiile fiziologice normale, acestea contribuie la evoluţia hipotensiunii la persoanele cu volum circulant scăzut, insuficienţă cardiovasculară. Fentanilul produce bradicardie pronunţată. Morfina şi alte opiacee dilată vasele

cerebrale, consecutiv creşterii bioxidului de carbon determinată de deprimarea respiraţiei, fapt ce duce la creşterea presiunii lichidului cefalorahidian. Vasele cutanate sunt, de asemenea, dilatate, ce poate induce congestia pielii, sudoraţie şi eventual prurit (prin componenta histaminică).

Analgezicele opiacee agonişti-antagonişti (pentazocină, şi mai puţin butorfanolul) cresc tensiunea arterială şi presiunea în artera pulmonară, frecvenţa contracţiilor cardiace, necesitatea miocardului în oxigen, mai ales la pacienţii cu hipertensiune arterială şi vasoconstricţie a vaselor periferice. Buprenorfina, tramadolul, piritramida influenţează puţin indicii hemodinamiei.

Alte efecte ale analgezicelor opioide. Morfina produce *greaţă* (la 20-40% bolnavi) şi *vomă* (la 10-15% bolnavi) condiţionate de excitarea hemoreceptorilor trigger zonei din bulbul rahidian. Alte opiacee mai rar produc aceste efecte. Unul din efectele adverse des întâlnite este *vertijul* (la 60-85% bolnavi) legat de includerea în reacţie a aparatului vestibular.

Excitând centrul nervului oculomotor, opiaceele au capacitatea de a produce mioză, ce poate avea importanţă la diagnosticarea intoxicaţiei şi narcomaniei.

Dozele mari pot provoca deprimarea centrului termoreglator cu tendinţă de hipotermie, influenţarea secreţiei adenohipofizare şi scăderea secreţiei de hormoni luteinizant, foliculostimulant, corticotropinic (ACTH), tirotropinic şi a prolactinei (amenoree, impotenţă).

Morfina se absoarbe puţin şi inegal din intestin, dar repede de la locul injectării subcutanate sau intramusculare. Distribuţia se face în întregul organism, dar cantităţile ajunse în creier sunt relativ reduse. La copiii mici, bariera hematoencefalică este mai permeabilă, ceea ce explică toxicitatea mare a alcaloidului. Morfina trece prin placentă în 3-6 minute de la injectarea la mamă; poate provoca deprimare respiratorie la nou-născuţi. În organism se metabolizează în special prin glucurono-conjugare. Se elimină urinar (ca morfină 3-glucuronid) şi în mică măsură ca atare. 90% se elimină în primele 24 ore; 7-10% se secretă biliar (ca glucuronid), eliminându-se prin scaun.

Caracterizarea comparativă a analgezicelor opiacee. Deosebirile preparatelor după unele poziţii au fost efectuate mai sus. La confruntarea morfinei cu alte preparate mai noi aceste diferenţe se manifestă mai expresiv (tab. 39). Alegerea preparatului pentru tratamentul bolnavului se efectuează, luând în consideraţie deosebirile farmacodinamice dintre preparate.

Deşi, adeseori în prospectele de reclamă şi ghiduri se postulează deosebirile dintre preparate după capacitatea de a provoca narcomania, atitudinea către toate analgezicele opioide trebuie să fie similară: fiecare din ele este stupefiant (narcotic), şi păstrarea lui, eliberarea, prescrierea şi utilizarea se supun aceloraşi reguli.

***Indicaţiile pentru administrarea analgezicelor opioide*:**

1. Traume şi combustii grave. În catastrofe limitate şi în masă în ordinea asistenţei medicale urgente pentru analgezie şi profilaxia şocului poate fi utilizat oricare din preparate. Dacă lipseşte inhibiţia respiraţiei, de obicei, de preferinţă este morfina (una – două prize). Însă utilizarea ei în practica zilnică de urgenţă este periculoasă din punct de vedere narcologic. De aceea, de obicei, se utilizează trimeperidina, deşi, datele despre pericolul mai mic ca narcotic sunt suspecte.

Tabelul 39

Caracterizarea comparativă a analgezicelor opiacee

Indicii	*Morfină**	*Trimeperidină*	*Fentanil*	*Pentazocină*	*Butorfanol*	*Buprenorfină*	*Tramadol*	*Piritramidă*
Dozele analgezice medii; mg (parenterale)	10	20-40	0,1	30	2-3	0,3	50-100	7,5-15
Durata acţiunii, ore	4-5 **	3-4	0,5-1	2-3	3-4	5-6	3-5	5-6
Activitatea la administrarea perorală	Inferioară	Inferioară	Nu se utilizează	Superioară	Inferioară	Superioară	Superioară	Moderată
Euforie, acţiune anxiolitică	+++	++	+	+	+	++	+	+
Inhibarea respiraţiei	+++	++	+++	+	+	+++	+	++
Hemodinamica	Bradicardie	Modifică puţin	Bradicardie Hipotensiune	Tahicardie	Hipertensiune	Nu modifică	Rar tahicardie, hipotensiune	Rar hipotensiune
Acţiune spasmogenă	+++	++***	+++	+	+	++	+	+
Greaţă, vomă, %	35-46	2-35	Rar	6	6	6-10	5	5
Fenomene de abstinenţă (pronunţare)	+++	+++	++	+	+	++	+	+

Notă. * - preparatul neogalenic al opiului omnoponul conţine 48-50% morfină şi respectiv este de două ori mai puţin activ. Prezenţa cantităţii mari de alcaloizi cu acţiune spasmolitică miotropă (papaverină etc.) influenţează puţin activitatea spasmogenă a preparatului; în această privinţă el mai slab spasmează organele cu musculatură netedă. În rest coincide cu morfina.

** - preparatul morfilong, care reprezintă soluţie 0,5% de clorhidrat de morfină în soluţie de 30% de polivinilpirolidonă (1 ml conţine 5,5 mg morfină), posedă acţiune de lungă durată. Se administrează numai intramuscular o dată în 24 de ore reieşind din calculul 0,1 ml/kg. Efectul analgezic se prelungeşte 22-24 de ore

*** - manifestă acţiune spasmogenă slabă asupra căilor uroexcretoare, relaxează colul uterin, creşte volumul şi contractilitatea miometrului.

Gradul de pronunţare a efectului : ++++ foarte puternic; +++puternic; ++ moderat; + slab.

Mai bune în această privință sunt pentazocina, butorfanolul, buprenorfina, tramadolul care mai puțin influențează respirația și hemodinamica. Se poate utiliza și fentanilul, luând în considerație durata lui de acțiune (aproximativ 1 oră) și acțiunea inhibitoare asupra centrului respirator. De obicei, analgezicele în aceste indicații se folosesc subcutanat sau intramuscular în doze terapeutice medii. Pentru înlăturarea componentei psihogene a șocului (stresul) este indicată administrarea preparatelor psihosedative (diazepam, droperidol etc.), luând în considerație starea respirației. În toate afecțiunile însoțite de dureri intense, care nu pot fi calmate prin medicația etiopatogenetică (antispasmice, vasodilatatoare etc.), sunt utilizate analgezicele antiinflamatorii sau analgezice opiacee cu acțiune mai slabă și potențial de dependență mic (codeină, propoxifen).

2. Pregătirea preoperatorie în componența premedicației medicamentoase și durerile postoperatorii.
3. În infarctul acut de miocard mai des se utilizează morfina sau fentanilul; cea mai bună este calea intravenoasă de administrare.
4. În colici renală, ureterală și pancreatită acută. În colicele renale, ureterale preparatul de elecție se consideră trimeperidina, în cele biliare – pentazocina. Asocierea cu spasmoliticele miotrope și colinolitice este obligatorie.
5. Durerile cronice puternice induse de cancer. Analgezicele opioide se utilizează fără limitări cu scopuri umane pentru ușurarea suferinței bolnavului. Preferință au preparatele care sunt eficiente la administrarea perorală (tramadol, pentazocină) și sublingvală (buprenorfină). Pe măsura dezvoltării toleranței dozele preparatelor se majorează și se asociază cu tranchilizante, barbiturice.
6. Anestezie spinală și epidurală (morfină).
7. Neuroleptanalgezie (fentanil plus droperidol).
8. Ataralgezie (fentanil plus diazepam).
9. Edem pulmonar acut. În acest caz morfina acționează favorabil prin calmare, deprimarea respirației și vasodilatație periferică (micșorarea rezistenței periferice ușurează lucrul inimii).

Contraindicații: în inhibarea respirației, maladiile acute ale organelor abdominale până la hotărârea problemei intervenției chirurgicale, traumele craniocerebrale. În ultimul caz administrarea analgezicelor este periculoasă deoarece există probabilitatea superioară a inhibării respirației și provocării edemului cerebral. Toate preparatele acestui grup sunt contraindicate copiilor până la 3 ani.

Toxicitatea acută a morfinei este mare. Există posibilitatea apariției de fenomene toxice grave pentru doze ce depășesc 30 mg subcutanat. Dozele mai mari de 60 mg subcutanat sau 120 mg oral pot fi mortale. **Intoxicația acută** se manifestă prin confuzie mintală, respirație superficială, bradipnee (uneori patologică de tipul Cheyne-Stokes), hipotonie, mioză pronunțată, hipotermie și, în stadiul agonic, colaps, midriază, paralizia respirației. Ca tratament, se recomandă, în primul rând, menținerea liberă a căilor respiratorii și asigurarea unei respirații adecvate. Se injectează intravenos **naloxonă** sau **nalorfină**, care combat deprimarea respiratorie, acționând ca antidoturi specifice (tab. 40). Totodată se efectuează tratamentul simp-

tomatic, lavajul gastric cu soluție 0,02% de permanganat de potasiu, încălzirea otrăvitului, golirea vezicii urinare (cateterizare). Pentru înlăturarea acțiunii spasmogene a analgezicului asupra tractului gastrointestinal și căilor uroexcretoare se recomandă administrarea spasmoliticelor.

Tabelul 40

Asistența medicală în intoxicația acută cu morfină

Nr. d/o	*Înlăturarea și detoxicarea toxinei*	*Restabilirea funcțiilor vitale ale organismului*
1.	Spălături gastrice repetate cu soluție 0,02% de permanganat de potasiu	Soluție 0,1%-1ml de atropină sulfat subcutan
2.	Purgative saline: sulfat de magneziu, sulfat de sodiu 30,0	Inhalarea oxigenului
3.	Diureză forțată	Analeptice respiratorii: sol. 1,5%-2,4 ml de etimizol intramuscular, intravenos de 1-2 ori în zi, ventilarea artificială a plămânilor, 2 ml de niketamidă subcutanat
4.	Administrarea intravenoasă a soluției 4%, de hidrocarbonat de sodiu, sol. 5% de glucoza, sol.0,9% de clorură de sodiu	Încălzirea corpului
5.	Dializă peritoneală	Soluție 5%-3 ml de clorură de tiamină, intramuscular
6.	Soluție 0,5% nalorfină clorhidrat, soluție 0,04% naloxonă clorhidrat, 1,2 ml intravenos cu repetare peste 10-15 min (însă nu mai mult de 8 ml)	

Intoxicația cronică cu analgezice opioide (narcomania). Folosirea repetată a morfinei provoacă dependență caracteristică – morfinomania, încrucișată pentru toate opiaceele. Apariția dependenței de opiacee este potențial posibilă la fiecare om, dacă preparatele se folosesc îndelungat. La persoanele, la care morfina la primele administrări produce euforie și senzații subiective plăcute, narcomania se dezvoltă ușor. Dimpotrivă, la persoanele cu reacție emoțională negativă la preparat (greață, vomă, vertij etc.), dependența evoluează rar. Deseori în generarea narcomaniei sunt vinovați lucrătorii medicali, care indică analgezicele opiacee prea generos, fără destule argumente și control. Deosebit de periculoasă și distrugătoare este narcomania la copii. Viața narcomanului este mizeră și scurtă.

Dependența psihică este favorizată de efectul euforizant și de terenul psihic al bolnavului – persoane anxioase, cărora calmarea durerii și/sau sedarea, senzația de sațietate sexuală, de protejare împotriva agresiunilor le conferă o stare de bine. Aceasta contribuie unui comportament dominat de preocuparea de a procura toxicul,

pentru care morfinomanii, de obicei pasivi şi liniştiţi, sunt capabili să comită acte antisociale. *Toleranța* şi *dependenţa fizică* se dezvoltă repede – în câteva zile, când se injectează doze terapeutice mari la intervale de 4-6 ore; în câteva săptămâni când se injectează 2 doze/zi. Efectele susceptibile de a diminua progresiv sunt analgezia, sedarea şi fenomenele toxice. Morfinomanii pot ajunge să suporte doze de 100-500 ori mai mari decât cele terapeutice. Sensibilitatea revine treptat, devenind normală la 8-10 zile după sistarea administrării drogului.

La început narcomanii încă îşi păstrează capacitatea de muncă şi practic duc un mod obişnuit de viaţă. Pe măsura progresării maladiei psihica se schimbă brusc. Ei devin nervoşi şi iritabili, voinţa slăbeşte, se pierde iniţiativa, simţul datoriei şi demnităţii proprii. Bolnavii devin indolenţi (nepăsători). Cercul intereselor se limitează numai la obţinerea drogului. Forţele fizice se epuizează, capacitatea de muncă scade, se deregleazā somnul. Are loc dereglarea sensibilităţii dermale, hiperhidroză, tahicardie şi alte tulburări vegetative. Pierderea poftei de mâncare duce la pierderea rapidă în greutate (caşexie).

După administrarea opioidului, narcomanul trăieşte senzaţii plăcute, similare celor care apar la folosirea alcoolului. El este însufleţit, ochii lucesc, mişcările şi vorbirea sunt rapide. Dispoziţia este ridicată, omul devine vesel, vorbăreţ, îndrăzneţ. Această fază de euforie la narcoman este cu mult mai puternică şi de lungă durată, decât la omul care a folosit drogul pentru prima dată (fig.13). Faza somnului la narcoman este de durată scurtă.

Particularitatea caracteristică a narcomaniei opiacee pentru bolnav este faza de **abstinenţă (addicţia morfinică)** extrem de pronunţată şi chinuitoare. Dependenţa fizică constrânge la folosirea în continuare a morfinei pentru a evita **sindromul de abstinenţă**. După câteva ore de la oprirea toxicului, morfinomanii dezvoltă progresiv un complex de simptome. Lipsirea narcomanului de drogul obişnuit produce dereglări grave ale psihicii, funcţiei organelor interne. O parte dintre acestea se încadrează într-un comportament intenţional, urmărind convingerea anturajului de necesitatea administrării drogului, dar cea mai mare parte sunt determinate în mod real de privarea organismului de morfină. După 8-12 ore de la ultima doză, bolnavii sunt excitaţi, gem, strigă; apar: rinoree, lacrimaţie, salivaţie, poate urma o mică perioadă de somn neliniştit, apoi anxietate, iritabilitate, tremor, insomnie, slăbiciune, midriază, căscături repetate, alternanţe de bufeuri cu sudoare excesivă şi frisoane cu piloerecţie, anorexie, greaţă, vomă, colici, mialgii, dureri osoase, tahicardii, hipertensiune, ejaculaţie sau orgasm, se produc deshidratare, dezechilibru acido-bazic, cetoză şi bolnavul poate intra în colaps. Sindromul, care durează maxim până la 48-72 de ore, atenuează treptat şi dispare în decurs de 7-10 zile, dar simptome reziduale minore, de natură psihică şi vegetativă, pot persista timp de luni sau ani. Injectarea morfinei sau altui opioid imediat înlătură simptomele de abstinenţă. Astfel, dacă la început narcomanul îşi administra narcoticul pentru obţinerea euforiei („dependenţă psihică"), apoi mai departe scopul principal al utilizării opioidului devine înlăturarea abstinenţei („dependenţa fizică" de drog).

Paralel cu dezvoltarea narcomaniei apare şi toleranţa. Pentru obţinerea efectului respectiv, narcomanul trebuie să-şi administreze doze tot mai mari de morfină

sau de substituentul ei. Sunt descrise cazuri când narcomanii își administrau câte 10,0-14,0 g de morfină, pe când doza letală, de obicei, alcătuiește 0,3 g. Dependența de morfină poate fi satisfăcută cu orice preparat din această grupă. Din preparatele opioide cel mai periculos în privința evoluției dependenței este heroina. Producerea și utilizarea acestuia este interzisă de lege. În cazurile grave de morfinomanie, afară de cele expuse, apar diferite complicații – infecții (datorită injectării în condiții neigienice), reacții de hipersensibilitate, frecvența sinuciderilor și a cazurilor de moarte violentă este mare.

Pentru **tratamentul addicției morfinice** sau al dependenței de alte opiacee este necesară, în primul rând, sistarea administrării toxicului. Pentru a evita sindromul de abstinență gravă, morfina se înlocuiește cu **metadonă** (un analog al morfinei), care suprimată la rândul ei, după circa 10 zile, provoacă un sindrom de abstinență relativ benign. După dezintoxicare, se pot administra timp îndelungat antagoniști, de felul **naloxonei** sau **ciclazocinei**, care conferă protecția față de eventuala reluare a toxicului, evitând dependența și sindromul de abstinență, inclusiv elementele de condiționare a acestora. În general, tratamentul dependenței morfinice este foarte dificil, considerând caracterele farmacologice, supraadăugarea unor factori de condiționare, terenul psihopatologic și problemele de ordin social. Tratamentul narcomanilor se efectuează de către psihiatri în instituții specializate.

Morfina (și celelalte opiacee) trebuie evitată în toate situațiile în care riscul dependenței depășește beneficiul terapeutic. Deprimarea respirației poate fi periculoasă în cursul anesteziei generale și postoperator, ca și în diferite afecțiuni însoțite de insuficiența respiratorie – cord pulmonar, emfizem, cifoscolioză, astm bronșic; administrarea în timpul travaliului poate fi cauza de asfixie a nou-născutului. Este necesară prudența în caz de traumatisme craniene, unde consecințele deprimării respirației și creșterii presiunii lichidului cefalorahidian pot fi grave. Morfina nu trebuie folosită după intervențiile chirurgicale asupra tractului biliar și în pancreatită acută hemoragică, deoarece produce spasmul sfincterului Oddi. Incidența distensiei abdominale și a retenției de urină postoperator crește, atunci când analgezicul este administrat ca medicație preoperatorie sau pentru calmarea durerilor postoperatorii.

În cazul inflamației prostatei este favorizată retenția acută de urină. Morfina este, în general **contraindicată** la alergici, unde eliberarea de histamină este periculoasă. Mixedemul și vârsta înaintată impun prudență în dozare (sensibilitatea este crescută). În insuficiența hepatică nu trebuie injectate doze repetate (din cauza detoxificării necorespunzătoare). Morfina este contraindicată la copiii mici.

Opiaceele, în utilizare repetată și prelungită de către narcomani, determină *modificări și la nivelul cavității bucale*. Astfel, apar *xerostomie*, ceea ce contribuie, alături de alți factori (igiena bucală deficitară, consum excesiv de hidrocarbonat de sodiu) *la deteriorarea rapidă a danturii* și la apariția de: *cheilită angulară, candidoză, bruxism* și *leziuni erozive la nivelul limbii* (din cauza frecării excesive a limbii de dinți, în contextul stimulării psihomotorii). Coexistența frecventă a acestor semne la nivelul cavității bucale, în cazul toxicomanilor, ridică problema rolului stomatologului în depistarea stării de toxicomanie.

Codeina sau metilmorfina, un eter al morfinei, care se găsește în cantități mici

în opiu (0,5%), este preparată obişnuit din morfină. Are acţiune analgezică mai slabă decât morfina şi este un antitusiv eficace. Pericolul de dependenţă este comparativ mic. Deprimă puţin respiraţia. În scop analgezic central, se utilizează doze orale de 30-50 mg de 2-4 ori/zi, în timp ce în scop antidiareic sau antitusiv se utilizează în doze de 10-20 mg de 2-3 ori/zi.

Etilmorfina are efect analgezic central comparabil cu al codeinei, dar deprimarea respiratorie este mai redusă. Se utilizează ca antitusiv şi analgezic central, oral, în doză de 10-20 mg de 2-4 ori/zi.

7.5.2. Alte analgezice opiacee

S-au studiat numeroşi derivaţi semisintetici ai morfinei şi multe analgezice opiacee sintetice (opioizi) pentru a găsi substituentul ideal al morfinei. Deşi, mulţi din aceşti compuşi au efecte analgezice superioare morfinei la doze echivalente, toţi au efecte deprimante respiratorii şi prezintă risc crescut de dependenţă:

Meperidina (Petidina[R]) este primul analgezic opioid complet sintetic. Are un nucleu fenil piperidinic. Diferă de morfină prin: durata mai scurtă de acţiune (2-4 ore), doză de 10 ori mai mare pentru a produce analgezie echivalentă (100 mg) şi efect pupilar de midriază (prin acţiune atropin-like) în loc de mioză. Este mai puţin spastic, creşte slab presiunea intrabiliară, efectul constipant este redus, nu modifică contracţiile uterine în timpul travaliului. Deşi deprimă respiraţia ca şi morfina, dozele echianalgezice injectate în travaliu afectează mai puţin respiraţia la nou-născut. Dozele mari de meperidină pot provoca fenomene de excitaţie centrală. Există acelaşi risc de dependenţă ca şi pentru morfină, dar toleranţa se dezvoltă mai lent, sindromul de abstinenţă apare mai repede, este de durată mai scurtă, iar fenomenele vegetative sunt mai slabe.

Meperidina se foloseşte ca analgezic, *fiind de elecţie în colici*, deoarece posedă efecte anticolinergice şi produce relaxarea musculaturii netede gastrointestinale, biliare şi urinare. La nivelul uterin nu prelungeşte durata travaliului, dar provoacă depresie respiratorie la nou-născut (poate fi folosită pentru analgezia obstetrică în administrare periduraIă sau intrarahidiană la naştere). Meperidina se indică pentru realizarea analgeziei în timpul intervenţiei chirurgicale (injectabil i.v. sau i.m. în doză de 50-100 mg). O altă indicaţie o reprezintă combaterea frisoanelor (injectabil i.v. lent, în doză de 20-30 mg).

Metadona este un opiaceic derivat de difenilmetan cu acţiune pe receptorii µ, care realizează efect analgezic central asemănător ca intensitate cu cel al *morfinei*, dar prezintă risc de dependenţă mult mai redus. Raportul între doza orală şi cea injectată este mai favorabil decât pentru morfină (se absoarbe mai bine din intestin). Durata de acţiune a unei doze terapeutice este de 3-5 ore; administrarea repetată duce la prelungirea efectului (datorită acumulării lente în ţesuturi). Pentru dozele echianalgezice, efectele nedorite sunt asemănătoare celor ale morfinei. Potenţialul de dependenţă este comparabil cu al acesteia, dar toleranţa se dezvoltă uneori ceva mai lent; **sindromul de abstinenţă** apare mai târziu după sistarea drogului (la 24-48 de ore) şi este mai atenuat şi mai prelungit.

Metadona este **indicată** ca analgezic, câte 5-10 mg subcutanat sau 5-15 mg oral, fiind avantajoasă, mai ales, în durerile cronice. De asemenea, este utilă în cadrul curei de dezintoxifiere a morfinomanilor pentru prevenirea sindromului de addicţie gravă. Administrarea orală a metadonei previne şi sindromul de abstinenţă determinat de întreruperea administrării heroinei, datorită dependenţei încrucişate între aceste două substanţe.

Dextromoramida este asemănătoare structural şi farmacodinamic cu metadona.

Dextroproxifenul este un compus de sinteză, chimic înrudit cu metadona. Activ, mai ales, în administrare parenterală, este util în dureri de intensitate moderată la bolnavi ce nu răspund sau nu suportă acidul acetilsalicilic. Riscul de dependenţă la propoxifen este minim.

Hidrocodona şi **oxicodona** sunt compuşi de sinteză cu efect analgezic central mai puternic decât cel al morfinei. Se administrează oral, în doză de 5-50 mg/zi.

Tramadolul este un opioid cu efect analgezic comparabil cu cel al codeinei şi dextropropoxifenului, util în durerile acute sau cronice de intensitate medie. Tramadolul interacţionează cu receptorii opioizi, de asemenea, influenţează sistemul monoaminergic, care participă în reglarea transmiterii impulsurilor nociceptive. Componenta neopiaceică a analgeziei este legată de micşorarea recaptării serotoninei şi noradrenalinei. Unul din manifestările acestui efect este amplificarea influenţelor serotoninergice şi adrenergice spinale inhibitorii asupra transmiterii interneuronale a impulsurilor nociceptive.

Puţin influenţează respiraţia şi tractul gastrointestinal. Potenţialul narcogen este cu mult mai inferior decât la analgezicele opioide. Riscul de dependenţă este mic. Se absoarbe bine din intestin. La administrarea intravenoasă efectul apare peste 5-10 min, dar la enterală – peste 30-40 min. Durata acţiunii este de 3-5 ore.

Reacţii adverse: cefalee, vertij, stare de inhibiţie psihică, scăderea vitezei reacţiilor motorii, hiperhidroză, hipotensiune, tahicardie, xerostomie, constipaţie, gastralgii, erupţii cutanate, în doze mari – convulsii.

Pentazocina este un opioid derivat de benzomorfan, cu efect de tip agonist-antagonist. Ca analgezic, în administrare parenterală, 30-50 mg pentazocină corespund la 10 mg morfină. Efectul se instalează rapid şi durează 2-4 ore. Pentru administrarea orală, eficacitatea este mai slabă (probabil datorită metabolizării parţiale în peretele intestinal şi la primul pasaj hepatic) – 50 mg pentazocină au efect analgezic similar cu 60 mg codeină.

Pentazocina are *acţiune sedativă* marcată: deprimă respiraţia, dar mai puţin ca morfina; administrată în timpul travaliului, afectează comparativ slab respiraţia nou-născutului (trece puţin prin bariera hematoencefalică). Pentazocina creşte presiunea lichidului cefalorahidian, efect care, alături de deprimarea respiratorie, poate fi dăunătoare în caz de traumatism craniocerebral. Tranzitul digestiv este întârziat, dar *acţiunea spastică este relativ slabă*, iar presiunea intrabiliară creşte puţin. Dozele mari provoacă creşterea presiunii arteriale şi tahicardie, urmare probabil, a eliberării de catecolamine.

Riscul de dependenţă este mic în cazul administrării parenterale şi practic nul

pentru calea orală. *Sindromul de abstinență*, descris în cazurile rare de dependență la pentazocină, este slab pronunțat.

Ca **reacții adverse** s-au semnalat sedare excesivă, vertij, greață, vomă, congestie cutanată și transpirație, tulburări vizuale, rareori deprimare respiratorie, halucinații și alte fenomene psihotice (la doze mari).

Pentazocina se injectează subcutanat, intramuscular sau la nevoie intravenos, 30-60 mg o dată. Calea orală trebuie preferată în cazul durerilor moderate, doza medie eficace fiind de 50 mg.

Nalbufina, buprenorfina, butorfanolul după acțiunea analgezică nu cedează sau depășește morfina. Acești compuși sunt agoniști-antagoniști.

Butorfanolul are acțiune net superioară (de 3-5 ori mai activă ca morfina), frecvența mai mică de efecte adverse. Nalbufina posedă acțiune analgezică și deprimantă respiratorie asemănătoare morfinei. Preparatele enumerate au un potențial narcogen minim, au risc redus de dependență fizică.

Fentanilul, alfentanilul, sufentanilul – sunt compuși de sinteză, care acționează ca agoniști ai receptorilor μ, fiind utilizați pentru efectul analgezic central în cursul anesteziei generale. Analgezia cu acești compuși este potențată de droperidol (realizează așa-numita **neuroleptanalgezie**). Aceste preparate posedă acțiune analgezică puternică, dar de durată scurtă.

7.5.3. Antagoniștii morfinei

Anumiți analogi chimici ai morfinei sau ai altor opioizi sunt capabili să împiedice deprimarea respiratorie și alte efecte ale acestora, fiind utili în intoxicațiile acute. Acțiunea antagonistă este de **tip competitiv**.

Nalorfina, analogul N-alil al morfinei, antagonizează rapid și evident deprimarea respiratorie și sedarea excesivă din intoxicația cu opioizi. Efectul durează 1-4 ore. Administrată la morfinomani, declanșează un sindrom acut de abstinență.

Cu excepția efectului antagonist, nalorfina are *acțiuni proprii*, provoacă analgezie comparabilă cu cea morfinică, deprimă relativ slab respirația, produce sedare și somnolență, însoțite uneori de anxietate și tulburări psihice cu caracter psihotic (mai ales, halucinații vizuale).

Efectele nalorfinei se datorează influențării *receptorilor endorfinici*. Receptorii μ sunt blocați competitiv, împiedicând acțiunile morfinei și declanșând sindromul de abstinență la morfinomani. La nivelul receptorilor **κ** și **σ** se comportă ca **agonist**, fapt ce explică efecte de tip analgezic, sedativ, deprimare respiratorie (acționarea receptorilor **κ**) și fenomene psihotomimetice (acționarea receptorilor **σ**).

Naloxona, analogul N-alil al oximorfinei, este complet lipsită de acțiunea de tip morfinic. Injectată intravenos sau intramuscular, antagonizează deprimarea respiratorie și hipotensiunea provocată de dozele mari de analgezice euforizante, fiind antidotul de elecție în intoxicația acută. Administrată la morfinomani declanșează un sindrom de abstinență acut (este contraindicată). Antagonismul naloxonă – morfină s-ar datora dislocării prin **antagonism competitiv** a morfinei de pe receptorii endorfinici **μ, κ** și **σ** din SNC, cu blocarea reversibilă a acestora. Efectul naloxonei durează circa 2 ore, de aceea, este necesară repetarea administrării în cursul intoxicației acute cu morfină.

Naltrexona – este un *analog al naloxonei* cu acţiune antagonistă morfinei echivalentă cu cea a naloxonei, însă poate fi administrată şi oral. Are durată mai lungă de acţiune (de aproximativ 24 de ore).

Naltrexona se indică în tratamentul dependenţei de opioide, oral, 50 mg/zi.

Utilizarea analgezicelor opiacee în stomatologie. Analgezicele stupefiante se utilizează, în temei, în stomatologia chirurgicală: în dureri postoperatorii pronunţate, traume, premedicaţie înainte de narcoză, pentru neuroleptanalgezie. Însă pericolul apariţiei dependenţei medicamentoase la aceste preparate impune utilizarea lor după indicaţii strict limitate.

Morfina, ca remediu analgezic, se foloseşte în stomatologia chirurgicală frecvent. Însă, în fracturile în regiunea medie (treimei medii) a maxilarei superioare, care poate fi însoţită de traumatismele craniului, morfina nu se va întrebuinţa, deoarece provoacă mioză şi astfel marchează începutul simptomelor oculare neurologice, care indică la hemoragia cerebrală.

Omnoponul, tecodina, trimeperidina sunt asemănătoare cu morfina după acţiune. Trimeperidina mai puţin inhibă centrul respirator şi este una din componentele principale ale premedicaţiei în stomatologie. Fentanilul, care manifestă acţiune rapidă, foarte puternică, dar de scurtă durată se utilizează în stomatologie pentru neuroleptanalgezie. Pentazocina, care provoacă mai puţine efecte adverse, este utilă în perioada postoperatorie, de asemenea, la necesitatea de administrare îndelungată a analgezicelor opioide.

Codeina, care cedează semnificativ morfinei după activitatea analgezică, este eficientă în dureri moderate, de exemplu în dureri dentare. Codeina potenţează acţiunea analgezicelor neopioide, fapt care argumentează includerea acesteia în componenţa amestecurilor analgezice cu diferite substanţe din această grupă. Codeina se poate folosi pentru înlăturarea tusei în perioada postoperatorie.

Tabelul 41

Preparate analgezice opiacee

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Forma de prezentare*	*Modul de administrare*
1.	Clorhidrat de morfină Morphinum hydrochloridum	Comprimate, câte 0,01 g. Capsule, câte 0,01; 0,03; 0,06 şi 0,1 g. Fiole, soluţie 1% câte 1 ml.	Câte 1 comprimat (capsulă) de 2-3 ori pe zi. Subcutanat câte 1 ml. Peridural/epidural 0,2-0,3-0,5 ml (cu 8-10 ml soluţie izotonică de clorură sodică).
2.	Omnopon Omnoponum	Fiole, soluţie 1% şi 2% câte 1 ml.	Subcutan câte 1 ml.
3.	Pentazocină Pentazocinum	Comprimate, câte 0,05. Fiole, soluţie 3% câte 1 ml.	Câte 1-2 comprimate fiecare 3-4 ore înainte de mese. Subcutan (intramuscular, intravenos lent) câte 1 ml fiecare 3-4 ore.

Continuare tabelul 41

4.	Trimeperidină Trimeperidinum	Comprimate, câte 0,025. Fiole, soluție 1% și 2% câte 1 ml.	Câte 1-2 comprimate peste 3-4 ore sau în caz de necesitate subcutan (intramuscular, intravenos) 1-2 ml.
5.	Butorfanol Butorphanolum	Fiole (flacoane), soluție 0,2% câte 1 ml; 2 ml și 10 ml.	Intramuscular, câte 1 ml fiecare 4 ore. Intravenos, câte 1 ml (se poate repeta peste 1-3 ore).
6.	Fentanil Phentanylum	Fiole, soluție 0,005% câte 2 ml; 5 ml și 10 ml. Sistem transdermal terapeutic (STT) care conține fentanil cu viteza eliberării 25, 50, 75 și 100 mkg/oră.	Intramuscular (intravenos) 1-2 ml. De aplicat pe pielea fără păr de 2 ori în săptămână.
7.	Piritramidă Piritramidum	Fiole, soluție 0,75% câte 2 ml.	Intramuscular 2 ml de 2-3 ori pe zi
8.	Tramadol Tramadolum	Comprimate (capsule), 0,05 g. Supozitoare, câte 0,1 g. Flacoane, soluție 10% câte 10 ml; 20 ml; 50 ml și 100 ml. Fiole, soluție 5% câte 1 și 2 ml.	Câte 1 comprimat (capsulă) de 3-4 ori pe zi. Câte un supozitor intrarectal de 1-2 (până la 4) ori pe zi. Câte 15-30 picături 1-3 ori pe zi. Câte 1-2 ml i.m./i.v. de 2-3 ori pe zi.
9.	Naloxon Naloxonum	Fiole, soluție 0,04% câte 1 ml.	Subcutan (intramuscular, intravenos), câte 1-2 ml
10.	Naltrexon Naltrexonum	Comprimate (capsule), câte 0,01 și 0,05 g.	Câte 1 comprimat (capsulă) de 1-2 ori pe zi.

7.6. Psihotropele

Psihofarmacologia este o ramură tânără a științei, care se dezvoltă extrem de rapid. Derivă din medicina populară și moștenirea științifică a trecutului, însă anul „nașterii" ei este 1952, când un grup de medici psihiatri francezi pentru prima dată au reușit să folosească cu succes preparatul largactil (clorpromazină) pentru abolirea excitației psihomotorii și unele manifestări ale schizofreniei. Acest preparat a fost sintetizat în procesul elaborării medicamentelor antialergice noi, iar farmacologii (Laborit ș.a.) ocazional au depistat la el proprietăți psihotrope unicale și au propus utilizarea lor în diferite domenii ale medicinii. Până în prezent clorpromazina rămâne unul din preparatele principale în tratamentul dereglărilor psihice.

În acești ani psihofarmacologia a parcurs o cale mare de dezvoltare și a obținut succese remarcabile. Folosirea remediilor psihotrope a schimbat radical atmosfera în clinicile psihiatrice, a inspirat speranța posibilității controlului deplin asupra maladiilor psihice în viitorul apropiat. Actualmente se reușește de a obține și menține remisiunea stabilă la 75-80% de bolnavi psihici cu ajutorul acestor remedii, de a atinge reabilitarea nu numai medicală dar și socială.

Remediile psihofarmacologice recent se utilizează cu succes în clinicile de cele mai diferite profiluri pentru înlăturarea suprasolicitării psihoemoționale, neliniștii, fricii, depresiei, asteniei. În linii generale s-au trasat căi de corecție a comportamentului, dispoziției și activității intelectuale ale oamenilor sănătoși în condițiile de stres psihoemoțional, supraîncărcări informaționale și intelectuale.

Termenul de psihotrop desemnează în sensul cel mai cuprinzător, orice substanță de origine naturală sau sintetică capabilă să modifice într-un mod oarecare activitatea psihicului și comportamentul uman în direcția dorită de medicul-curant. În virtutea unui „tropism psihic", aceste substanțe acționează direct sau indirect asupra SNC, influențând inegal, selectiv sau global, atât funcțiile psihice, cât și pe cele mai evolutive și mai diferențiate, ca procese mintale și emoționale. În sens mai restrâns, psihotropele sunt substanțe ale căror activitate farmacologică implică efecte predominante asupra proceselor mintale și emoționale. Psihotropele se împart în trei grupe mari: psiholeptice, psihoanaleptice și psihodisleptice.

Psiholepticele reprezintă substanțe care inhibă activitatea SNC; ele diminuează, sub o formă oarecare, activitatea mintală, determinând scăderea vigilității, reducerea performanțelor intelectuale, sedarea emoțională sau diferite alte efecte de acest fel (*antipsihotice, anxiolitice, sedative, sărurile de litiu*).

Psihoanalepticele înglobează substanțe ale căror acțiune majoră este stimularea activității SNC indiferent de mecanismul de realizare (creșterea vigilității, îmbunătățirea dispoziției, acțiune nootropă etc.). Psihoanalepticele includ: *psihostimulantele, nootropele, antidepresivele, tonifiantele generale și adaptogenele*.

Psihodislepticele provoacă tulburări ale substratului neurofiziologic al activității psihice și, ca atare au drept efect producerea de tulburări cantitative ale acestei activități, în special ale percepției, gândirii și dispoziției. Aceste substanțe nu se folosesc în calitate de medicamente și prezintă doar importanță toxicologică (*dietilamidul acidului lizerginic (LSD_{25}), mescalina, psilocibina*).

7.6.1. Antipsihoticele (Neurolepticele)

Antipsihoticele prezintă un grup mare de preparate psihotrope cu structură chimică diversă, care posedă efect antipsihotic, tranchilizant și sedativ. Activitatea antipsihotică constă în capacitatea preparatelor de a înlătura simptomatologia psihică productivă – delir, halucinații, agitație motorie, caracteristice pentru diferite psihoze și, de asemenea, de a atenua dereglările gândirii, de percepere a mediului ambiant și a comportamentului social al bolnavului.

Fenotiazina sau tiodifenilamina în trecut se utiliza în practica medicală ca remediu antihelmintic în enterobioză și ca antiseptic în maladiile inflamatorii ale căilor uro-excretoare. Actualmente în medicină nu se folosește. În veterinărie se utilizează în invaziile helmintice la vite cornute, porcine, cabaline. Fenotiazina se mai întrebuințează pentru nimicirea larvelor de țânțar. La derivații de fenotiazină se referă albastrul de metilen.

Ulterior în elaborarea remediilor antihistaminice au fost obținute etizina, apoi dinezina, diprazina.

Primul antipsihotic care a fost sintetizat în 1952 în Franța – largactilul (clorpromazina). Mulți derivați ai fenotiazinei sunt neuroleptice. Însă, în șirul fenotiazinelor, de asemenea, au fost obținute antidepresive (ftoracizină), coronarodilatatoare (azaclorcina - nonaclazină), antiaritmice (etmozină, etacizină), antiemetice (tietilperazină).

Termenul „neuroleptice" a fost propus în anul 1967, când s-a elaborat prima clasificare a preparatelor psihotrope. În ultimii ani într-un șir de țări au considerat oportun înlocuirea acestui termen cu termenul „preparate antipsihotice", întrucât „sindromul neuroleptic" este efect nedorit, care complică acțiunea terapeutică a preparatelor acestei grupe. Sarcina contemporană este crearea preparatelor antipsihotice lipsite de componenta neuroleptică. Cu toate acestea, termenul „neuroleptice" continuă să se folosească pe larg pentru desemnarea acestei grupe de preparate.

Clasificarea antipsihoticelor după structura chimică

1. ***Derivații fenotiazinei***:
   a. *Alifatici:* clorpromazină, levomepromazină, trifluopromazină, propazină;
   b. *Piperidinici:* tioridazină, periciazină, pipotiazină, perimetazină;
   c. *Piperazinici:* trifluoperazină, flufenazină, perfenazină, tioproperazină, proclorperazină.
2. ***Derivații butirofenonei:*** haloperidol, droperidol, trifluoperidol, benzperidol, metorină.
3. ***Derivații tioxantenei:*** clorprotixen, tiotixen, clopentixol, flupentixol, zuclopentixol.
4. ***Difenilbutilpiperidinici:*** fluspirilen, penfluridol, pimozid.
5. ***Derivații benzamidei:*** sulpirid, tiaprid, amisulpirid.
6. ***Derivații dibenzazepinei:*** clozapină, olanzapină, loxapină, clotiapină.
7. ***Azafenotiazine:*** protipendil.
8. ***Derivații indolului:*** carbidină, oxipertină, molindonă.
9. ***Diverse:*** reserpină, sultoprid, risperidon, tiaprid.

Clasificarea antipsihoticelor după mecanismul de acțiune:

A. Neuroleptice tipice (de generația I): blochează în egală măsură receptorii D_1 și D_2

B. Neurolepticele atipice (de generația a doua): clozapină, olanzapină, sulpirid, risperidonă, loxapină, clotiapină, molindonă. Posedă proprietăți antipsihotice polivalente. Mecanismul lor de acțiune este diferit față de al celorlalte neuroleptice. Antagonizează receptorii D_4, 5-HT_2, alfa-adrenergici și receptorii colinergici muscarinici.

Structuri depót (depozit, cu acțiune prelungită) sunt esteri ai neurolepticelor cu oxidril alcoolic în lanțul lateral:

- flufenazina decanoat (3-4 săptămâni); flufenazina oenantat (2 săptămâni);
- pipotiazina palmitat (4 săptămâni); pipotiazina undecilenat (2 săptămâni);
- flupentixol decanoat (3-4 săptămâni);
- haloperidol decanoat (4 săptămâni).

Farmacodinamia. Neurolepticele posedă capacitatea de a interveni în metabolismul anumitor mediatori ai creierului, prin ce se deosebesc esenţial de anestezicele generale de tipul eterului, barbiturice, care manifestă acţiune nediferenţiată asupra membranelor neuronale independent de caracterul transmiterii sinaptice. Diferiţi reprezentanţi ai grupei posedă un „set" diferit în proporţie cantitativă a următoarelor proprietăţi: dopaminolitică, α-adrenolitică, serotoninolitică, M-colinolitică, H_1-antihistaminică. Manifestările centrale ale activităţii respective la neuroleptice predomină evident faţă de cele periferice. Efectul psihotrop al lor este determinat în principal de blocajul competitiv al receptorilor dopaminergici şi alfa-adrenergici cerebrali. Neuronii dopaminergici şi noradrenergici sunt concentraţi, în temei, în formaţia reticulară, mezencefal, hipotalamus, sistemul limbic.

În mecanismele fiziologice centrale ale acţiunii neurolepticelor, un rol important are acţiunea lor asupra formaţiei reticulate cerebrale; manifestând acţiune inhibitorie asupra acestui segment cerebral. Antipsihoticele înlătură acţiunea activatoare asupra scoarţei cerebrale. Acţiunea neurolepticelor nu se limitează cu influenţa asupra formaţiei reticulate. Efectele lor multilaterale sunt legate, de asemenea, de influenţa asupra apariţiei şi transmiterii excitaţiei în diferitele verigi ale sistemului nervos central şi periferic.

Din mecanismele neurochimice de acţiune a neurolepticelor mai bine este studiată acţiunea lor asupra proceselor mediatoare în creier. Actualmente sunt acumulate multe date referitor la acţiunea neurolepticelor asupra proceselor neuromediatoare adrenergice, dopaminergice, serotoninergice, colinergice, GABA-ergice etc., inclusiv asupra sistemelor neuropeptidice cerebrale.

Diferite grupe de neuroleptice şi preparatele aparte se deosebesc după influenţa asupra formării, acumulării, eliberării şi metabolismul diferitor neuromediatori şi interacţiunii lor cu receptorii în diferite structuri ale creierului, fapt ce semnificativ influenţează proprietăţile lor farmacologice şi eficacitatea terapeutică.

În ultimii ani o deosebită atenţie se acordă interacţiunii neurolepticelor cu structurile dopaminergice cerebrale. S-a demonstrat, că neurolepticele din diverse grupe (fenotiazine, butirofenone etc.) blochează receptorii dopaminergici ale diferitelor structuri cerebrale. Această acţiune determină activitatea antipsihotică, iar inhibarea receptorilor noradrenergici centrali (în special a formaţiei reticulate) – preponderent acţiune sedativă şi hipotensivă. Dintre cele mai cunoscute neuroleptice, asupra receptorilor noadrenergici mai puternic influenţează clorpromazina, levomepromazina, tioridazina etc., iar asupra celor dopaminergici – flufenazina, haloperidolul, sulpiridul ş.a. „Ţintă" pentru neuroleptice sunt în temei D_2-receptorii.

La nivelul creierului există 5 sisteme dopaminergice:

- sistemul nigrostriat care controlează activitatea motorie voluntară
- sistemul mezolimbic-mezocortical care reglează comportamentul afectiv
- sistemul tuberoinfundibular care reglează secreţia de prolactină
- sistemul medulo-periventricular cu posibile implicaţii în comportamentul alimentar
- sistemul hipotalamic incerto-lateral care conectează hipotalamusul cu nucleul septal lateral, având funcţie incertă.

Toate neurolepticele blochează receptorii dopaminergici. Acțiunea antipsihotică se datorează blocării receptorilor D în sistemul mezolimbic-mezocortical. Efectele extrapiramidale sunt produse prin blocarea receptorilor dopaminergici în corpii striați cu înlăturarea controlului inhibitor asupra unor neuroni colinergici. Hiperprolactinemia se explică prin blocarea receptorilor dopaminergici în sistemul tuberoinfundibular, iar modificările comportamentului alimentar se datorează blocării receptorilor dopaminergici în sistemul medular periventricular.

Receptorii dopaminergici centrali (D) sunt încadrați în două mari familii: D_1-like și D_2-like.

Familia D_1-like cuprinde receptorii D_1 și D_5. Acești receptori sunt receptori în serpentină și au ca mesager secund stimularea adenilatciclazei și creșterea AMPc.

Familia D_2-like include receptorii D_2, D_3 și D_4. Toți sunt receptori cuplați cu proteinele G, având ca mesager secund inhibarea adenilatciclazei, scăderea AMPc, blocarea canalelor de Ca și deschiderea canalelor de K.

Efectul antipsihotic este legat de blocarea receptorilor D_2. Pentru a se instala efectul antipsihotic este necesară blocarea a 80% din receptorii D_2.

Neurolepticele clasice (tipice) blochează în egală măsură receptorii D_1 și D_2. Neurolepticele de generație nouă, atipice, prezintă selectivitate, blocând numai receptorii D_2. Clozapina acționează selectiv asupra receptorilor D_4 pe care îi blochează.

Mecanismul de acțiune a antipsihoticelor la nivelul celular este complex. Se evidențiază două variante ale acestei acțiuni în diferită măsură proprii preparatelor din diferitele grupe chimice: a) blocajul competitiv al receptorilor (dopaminergici, alfa-noradrenergici, M-colinergici etc.) postsinaptici, după cum aceasta este exercitată de adrenoblocante și colinolitice la periferie (diferența constă în faptul, că neurolepticele pătrund bine în creier și acțiunea centrală la ele predomină asupra celei periferice); b) inhibarea mecanismului de eliberare a mediatorilor în fisura sinaptică și a recaptării active din fantă în terminațiunea nervoasă în rezultatul căreia se intensifică inactivarea mediatorului în terminația nervoasă (MAO) și de enzimele extracelulare (COMT, acetil-colinesteraza etc.).

Spectrul acțiunii psihotrope

Efectul antipsihoticelor este determinat de raportul a două variante de activitate: antipsihotic și neuroleptic (sedativ). Primul este condiționat, în temei, de acțiunea dopaminolitică și, parțial, serotoninolitică; al doilea – de acțiunea alfa-adrenolitică centrală și, într-o măsură mai mică, de proprietățile M-colinolitice și antihistaminice – acest efect deseori se apreciază ca nedorit, care complică utilizarea neurolepticelor.

Efectul neuroleptic:

- adinamie, apatie, inhibiție psihică generală, somnolență;
- diminuarea motivărilor, inițiativei, „paralizia voinței", pierderea interesului față de cele din jur;
- inhibiție motorie pronunțată, înlăturarea excitației psihomotorii;
- dereglări vegetative, sunt posibile reacții colaptoide, mai ales, la începutul tratamentului.

Efectul antipsihotic:

— înlăturarea modificărilor persistente ale personalității;
— înlăturarea halucinațiilor, delirului, maniei;
— sporirea motivării și inițiativei, interesului față de cele din jur;
— elemente de stimulare pe seama dezinhibării;
— tulburări motorii extrapiramidale de tipul parkinsonismului.

Ponderea acțiunii neuroleptice și antipsihotice în farmacodinamia preparatelor este diferită. De aceea, din punct de vedere practic, toate neurolepticele indiferent de structura chimică, se împart în două grupe între care nu există deosebire considerabilă.

1. **Antipsihoticele sedative.** Efectul neuroleptic predomină în mod evident asupra celui antipsihotic. Acțiunea se dezvoltă rapid – sunt remediile terapiei inițiale a psihozelor cu excitație generală pronunțată, agitație, agresivitate; remediile asistenței urgente *în excitație psihomotorie acută de diversă geneză*. Efectul neuroleptic sedativ se observă la următoarele preparate (în ordinea descreșterii activității): droperidol, clorpromazină, levomepromazină, clorprotixen, clozapină, periciazină, tioridazină. Au efect sedativ și anxiolitic intens; produc somnolență; au acțiune antipsihotică (antihalucinantă și antimaniacală) mai slabă. Efectul sedativ este avantajos la bolnavii agitați, hiperexcitabili. În cazul tratamentului ambulator sedarea poate fi dăunătoare la cei ce conduc autovehicule sau în activități ce implică reflexe psihomotorii prompte. Consecutiv acțiunii sedative, neurolepticele potențează alte deprimante centrale, anestezice generale, hipnotice, alcool.

2. **Neuroleptice antipsihotice.** Preparatele posedă efect antipsihotic pronunțat („incisiv"), dezinhibitor: benzamide (ex. sulpirid); butirofenone (ex. haloperidol); difenilbutilpiperidine (ex. pimozid); fenotiazine piperazinalchilice (ex. flufenazina); tioxantene piperazinalchilice (ex. tiotixen): au efect sedativ slab; exercită efect antipsihotic intens asupra simptomelor pozitive „floride" ale schizofreniei (halucinații, delir) și în sindromul maniacal; manifestă efect și asupra simptomelor negative ale schizofreniei (apatie, akinezie, indiferență afectivă, autism); se încadrează în grupul antipsihoticelor polivalente farmacoterapeutice (au efect atât asupra simptomelor pozitive, cât și asupra celor negative). Sunt cele mai prețioase remedii pentru tratamentul bolnavilor *cu simptomatică psihotică persistentă*: halucinații, delir, manii, dereglări de comportament și gândire.

Neurolepticele posedă și alte efecte importante care se utilizează în practica medicală.

Sedarea este diferită calitativ de cea produsă de sedative, tranchilizante, hipnotice. În stare obișnuită dozele terapeutice determină încetinire psihomotorie, stupoare, somnolență, deprimarea reactivității și indiferență afectivă, dar cu menținerea, uneori ușor diminuată, a funcțiilor intelectuale. Poate apărea o ușoară lentoare în vorbire. Clinic, neurolepticele ameliorează agitația și anxietatea la bolnavii psihotici.

Potențarea anesteziei generale și analgeziei. Această proprietate se manifestă prin amplificarea și prelungirea acțiunii anestezicelor generale, analgezicelor, hipnoticelor și altor deprimante ale SNC (inclusiv a alcoolului). Administrarea concomitentă a acestor preparate cu neurolepticele este periculoasă, întrucât totodată se potențează acțiunea inhibitorie a depresantelor asupra centrelor vital importante.

Acţiunea de potenţare este condiţionată, în temei, de blocajul alfa-adrenoreceptorilor formaţiei reticulate a trunchiului cerebral, de scăderea fluxului de fenomene activatoare asupra scoarţei cerebrale. Această acţiune este mai pronunţată la neurolepticele sedative (droperidol, clorpromazină etc.). Pentru potenţarea narcozei şi analgeziei mai des se foloseşte droperidolul. Este cunoscută metoda de **neuroleptanalgezie** (droperidol + fentanil).

Deprimarea sistemului nervos vegetativ atât la nivel central, cât şi periferic. Majoritatea substanţelor neuroleptice au proprietăţi *blocante alfa-adrenergice periferice* şi *inhibitoare centrale*, manifestate clinic prin: hipotensiune, cu caracter ortostatic pronunţat (de obicei tranzitorie) şi congestie nazală. Acţiunea hipotensivă este caracteristică pentru neurolepticele sedative (clorpromazină, droperidol etc.), mai ales la începutul tratamentului (pentru profilaxia colapsului se recomandă regim la pat pe parcursul a 1-2 ore după injecţie); hipotensiunea este însoţită de tahicardie reflectorie. Efectul vasodilatator are importanţă deosebită în şoc (pentru prevenirea centralizării circulaţiei şi îmbunătăţirea circulaţiei organelor). Neurolepticele sunt mai eficiente în acele cazuri, când puseul hipertensiv este însoţit de excitaţie, agitaţie, frica morţii.

Antipsihoticele pot avea şi efecte anticolinergice periferice şi/sau centrale, consecutiv cărora pot apare: uscăciunea gurii, cicloplegie cu tulburări de vedere, constipaţie, micţiune dificilă, tahicardie, uscăciunea pielii, tulburarea funcţiei sexuale. Posibilitatea creşterii presiunii intraoculare contraindică substanţele cu acţiune parasimpatolitică marcată la bolnavii cu glaucom. Antagonismul colinergic central poate favoriza dezvoltarea stării confuzive sub tratament neuroleptic.

Acţiunea benefică a dozelor mici de neuroleptice asupra funcţiilor vegetative (scăderea reactivităţii sistemului cardiovascular, tonusului organelor cavitare, motilităţii şi secreţiei tractului gastrointestinal etc.) este legată preponderent de inhibiţia emoţiilor negative, adică de micşorarea antrenării organelor interne în reacţiile psihice. Importanţă are, de asemenea, acţiunea alfa-adrenolitică asupra vaselor, organelor cu musculatură netedă. Neurolepticele sunt mai eficiente în acele cazuri, când spasmul vascular sau al organelor cavitare în bolile somatice (embolia ramurii arterei pulmonare, acces grav de astm bronşic, nefrolitiază etc.) este însoţit de excitaţie generală, agitaţie, dureri, frica morţii. Aceste manifestări susţin starea de spasm şi terapia spasmolitică obişnuită este puţin eficientă.

În stările acute, critice preparatul de elecţie este droperidolul. Se pot utiliza, de asemenea, clorpromazina, levomepromazina, clozapina, însă cu un risc mare de evoluţie a colapsului (acţiune alfa-adrenolitică pronunţată asupra vaselor). De aceia, în maladiile cronice de origine neurotică (diferitele vegetonevroze) preferinţă se dă neurolepticelor cu acţiune alfa-adrenolitică mai puţin pronunţată şi cu acţiune sadativă generală, cu componentă dezinhibitoare, antidepresivă. Pentru tratamentul bolnavilor cu astfel de patologie (cardiopatia ischemică, stadii iniţiale ale hipertensiunii arteriale, tulburări climacterice, boala ulceroasă a stomacului ş.a.) în calitate de remedii suplimentare se pot indica îndelungat şi în doze mici: haloperidol, tioridazina, trifluperidol. De menţionat, că neurolepticele nu sunt anxiolitice veritabile. În neuroze ele cedează tranchilizantelor după eficacitate şi inofensivitate.

Inhibarea unor formaţiuni vegetative este responsabilă de **efectul antivomitiv**. Neurolepticele deprimă *zona chemoreceptoare declanşatoare a vomei* din bulb la doze inferioare celor antipsihotice. Pot fi influenţate, de asemenea, vărsăturile de origine vestibulară. Excitanţii acestor receptori pot fi produşii metabolismului dereglat (voma la gravide, în azotemie, boala actinică), unii agenţi farmacologici (apomorfină, morfină, preparate antitumorale etc.). Neurolepticele sunt eficiente, de asemenea, în voma care apare în timpul şi după anestezie. Mecanismul acţiunii antivomitive este legat de blocajul receptorilor dopaminici şi serotoninici ai zonei declanşatoare, şi consecutiv semnalele nu ating centrul vomei. După activitatea antivomitivă neurolepticele se repartizează în următorul şir: pimozid > haloperidol > droperidol > flufenazină > perfenazină > sulpirid > clorpromazină. Afară de aceasta, antipsihoticele sunt capabile să *înlăture sughiţul*.

Neurolepticele, în majoritatea cazurilor *inhibă centrul termoreglator*, ceea ce, împreună cu vasodilataţia realizată prin mecanism vegetativolitic, determină, în condiţii de răcire, hipotermie. Acest efect este folosit clinic pentru producerea **„hipotermici controlate"**, metodă adjuvantă în anumite intervenţii chirurgicale, când este necesară scăderea metabolismului şi a consumului tisular de oxigen.

Scăderea tonusului muscular şi activităţii motorii. În tratamentul bolilor psihice cronice această acţiune este nedorită. Însă în alte domenii ale medicinii, în special în neurologie, acţiunea hipokinetică a neurolepticelor se poate utiliza în tratamentul spasticităţii după ictusuri, traume craniocerebrale, afectări ale măduvei spinării, abolirea răului epileptic etc. În stările acute se preferă clorpromazina, levomepromazina, iar în cronice – tioproperazina, periciazina, tioridazina, levomepromazina (în doze mici). De menţionat, că neurolepticele nu sunt anticonvulsivante adevărate; cu atât mai mult, că la supradozarea lor (intoxicaţie) se observă reacţii hiperkinetice caracteristice: tremor, spasme locale a grupelor de muşchi mici, convulsii, sindromul catatonic. În doze terapeutice, ele potenţează activitatea remediilor anticonvulsivante adevărate, îmbunătăţesc starea bolnavilor cu epilepsie şi spasticitate.

Influenţarea activităţii endocrine. Utilizarea îndelungată a neurolepticelor modifică semnificativ statusul endocrin, preponderent – funcţia glandelor sexuale. În afară de diminuarea motivărilor, preparatele deregleazǎ controlul mediator asupra secreţiei unui şir de hormoni. În special este caracteristică creşterea bruscă (de 10 şi mai multe ori) a producerii de prolactină. Aceasta inhibă acţiunea hormonilor gonadotropinici asupra glandelor sexuale – secreţia lor scade, treptat evoluează atrofia. Concomitent, sub influenţa prolactinei se dezvoltă galactoreea, ginecomastia, amenoreea la femei şi impotenţa la bărbaţi. Efectul „castrant" al neurolepticelor poate servi ca motiv de refuz a bolnavului de la continuarea tratamentului. Neurolepticele de asemenea micşorează eliberarea liberinelor hipotalamice şi secreţia altor hormoni trofinici (ACTH, TTH, gonadotropinici, oxitocinei, ADH), pe când producerea hormonului melanostimulant creşte.

Indicaţiile pentru administrarea neurolepticelor:

1. Psihoze însoţite de delir, halucinaţii, manii, agresivitate, care au, de regulă, evoluţie cronică (diferite forme de schizofrenie, psihoze maniacal-depresive în faza

maniacală, tulburări psihice în afectările cerebrale organice, epilepsie etc.). Farmacoterapia se efectuează de către specialiştii psihiatri. Preparatele se aleg individual.

2. Excitaţie psihomotorie, care apare la acutizarea maladiilor psihice: psihoze cu manifestări afective în traume, infecţii, perioada postoperatorie, în situaţiile psihotraumatizante (calamităţi, catastrofe în masă); delir alcoolic, sindrom grav de abstinenţă.

3. Unele stări limitrofe: psihopatii, excitabilitate crescută, agresivitate, dereglări de comportament la copii, adolescenţi, vârstnici – în calitate de „corectori ai comportamentului" se indică în cure scurte neuroleptice cu acţiune moale – tioridazină, periciazină. În dereglări psihopatice grave şi acute – clorprotixen, clozapină şi preparate mai puternice. În dereglările comportamentului la bolnavii cu alcoolism cronic şi narcomanie, în sindromul de abstinenţă – tiaprid.

4. Greaţă şi vomă de geneză centrală, sughiţ (sulpirid, perfenazină, mai rar pimozid, haloperidol ş.a.). Utilizarea neurolepticelor este contraindicată în prima jumătate a graviditătii (voma gravidelor), datorită posibilităţii de activitate teratogenă a preparatelor.

5. Şocul traumatic şi de combustie în care se folosesc pentru îmbunătăţirea microcirculaţiei organelor (numai după lichidarea deficitului volumului circulator al sângelui). Se utilizează prin perfuzie intravenoasă droperidolul sau alte neuroleptice cu acţiune adrenolitică pronunţată asupra vaselor (clorpromazină, levomepromazină).

6. Pusee hipertensive cu manifestări de encefalopatie (droperidol, clorpromazină, levomepromazină), deseori în asociere cu alte preparate antihipertensive.

7. Vegetonevroze însoţite de cardiopatie ischemică, ulcer gastric, perioada climacterică (tioridazină, clorprotixen, sulpirid).

8. Neuroleptanalgezie ca metodă de analgezie chirurgicală (droperidol în asociere cu fentanil). Potenţierea analgeziei în combustii grave, tumori inoperabile etc. (droperidol, clorpromazină ş.a. în asociere cu analgezice opiacee).

Efectele adverse. Depind de apartenenţa neurolepticelor la grupa chimică, predominarea mecanismului de acţiune, durata utilizării.

Efectele neurologice

Tulburări extrapiramidale (parkinsonism, distonii musculare, diskinezii de diversă intensitate şi localizare), induse de blocada D-receptorilor în neuronii sistemului extrapiramidal. În terapia prelungită cu neuroleptice, aceste dereglări se observă la 25-38% de bolnavi.

Intensitatea sindromului parkinsonian depinde de selectivitatea pentru receptorii dopaminergici; creşte odată cu intensificarea acţiunii antipsihotice şi cu scăderea acţiunii sedative, aceasta fiind caracteristic pentru neurolepticele tipice dezinhibitoare (ex.: fenotiazine piperazinilalchilice şi butirofenone); mai puţin caracteristic pentru neurolepticele clasice sedative (ex.: fenotiazine aminoalchilice şi piperidilalchilice); practic lipseşte la antipsihoticele moderne atipice, antagoniştii 5-HT_2 (benzizoxazoli precum este respiridonul şi dibenzazepine ca olanzapina şi clozapina).

Akatizia apare în primele săptămâni. Este o formă de tulburare extrapiramida-

lă, manifestată prin hiperkinezie: bolnavul este neliniştit, cu nevoie permanentă de mişcare fără a sta liniştit, în poziţie aşezat sau culcat; silit la aceste poziţii, prezintă mişcări ale picioarelor, constante şi necontrolabile conştient.

Diskineziile (dislepsii) apar în primele zile de administrare. Se manifestă sub formă de: contracturi musculare regionale (mai frecvente la fenotiazine halogenate sau piperazinilalchilice); mişcări involuntare ale gurii, limbii, gâtului; crize oculare; rigiditatea muşchilor trunchiului şi extremităţilor (la butirofenone). Diskinezii tardive pot să apară după ani de tratament şi sunt ireversibile; precum şi „sindromul de iepure" (tremor perioral), care este o manifestare tardivă de sindrom parkinsonian.

Sindromul neuroleptic malign se manifestă la supradozare prin: rigiditate musculară, catatonie, stare cataleptică; hipertermie, transpiraţie cu deshidratare; mortalitate ridicată (> 10%). Aceasta impune sistarea neurolepticului; tratament cu miorelaxante (dantrolen etc.) şi agonişti dopaminergici (bromocriptină etc.).

Efecte psihice

Se manifestă prin: stare de excitaţie tranzitorie spontan, în primele două săptămâni („faza turbulentă" sau „reacţie paradoxală"); stări de delir, asociate cu tulburări vegetative, ce dispar la întreruperea administrării; mai frecvente la vârstnici, după administrare injectabilă, în special a neurolepticelor sedative (clorprotixen, tioridazină, clorpromazină); sindrom depresiv, cu tendinţă de sinucidere, în cadrul tratamentului cu reserpină şi neuroleptice incisive.

Efecte vegetative

Simpatolitice: de tip alfa-1 adrenolitic (fenotiazine aminoalchilice şi piperidinalchilice; butirofenone, dibenzodiazepine, benzizoxazoli) sau neurosimpatolitic (reserpina); manifestate prin somnolenţă, bradicardie, hipotensiune arterială.

Antimuscarinice vagolitice (fenotiazine aminoalchilice şi piperidilchilice, dibenzodiazepine), manifestate prin tahicardie, constipaţie.

Neurolepticele pot produce un „sindrom oral" specific, atribuit în special efectelor de tip anticolinergic, caracterizat prin gură uscată, midriază, hiperemie difuză a mucoasei bucale, stomatită, pierderea progresivă a danturii, limbă neagră păroasă.

Efecte endocrine

Tulburări ale funcţiilor sexuale (consecinţă a hiperprolactinemiei) ***feminine:*** creşterea secreţiei de prolactină, cu modificarea ciclului menstrual, amenoree, galactoree, frigiditate; ***masculine:*** ginecomastie, scăderea libidoului, impotenţă, scade secreţia multor hormoni hipofizari (ACTH, somatotropinic, tireotropinic, gonadotropinici, oxitocinei ş.a.); încetineşte metabolismul, apare obezitatea. Dereglările endocrine deseori sunt cauza refuzului bolnavilor de a continua tratamentul.

Alte efecte adverse

Reacţii alergice manifestate prin fotoalergii sau agranulocitoză, produse de către fenotiazie; efecte toxice hepatice la fenotiazine, rareori ictere grave (în special la

clorpomazină); reacţii locale (infiltrat, tromboză, embolism) la administrarea injectabilă, mai ales a levomepromazinei (se preferă calea per os).

Complicaţii din partea ochilor: opacitate corneană, cristaliniană (la 20-30% bolnavi, care utilizează neuroleptice timp îndelungat).

Antipsihoticele sunt **contraindicate** în caz de comă barbiturică sau etilică (accentuând deprimarea centrală), în glaucom cu unghi închis şi în adenomul de prostată (neurolepticele cu efecte parasimpatolitice). De asemenea, trebuie folosite cu multă prudenţă în caz de ateroscleroză avansată, accidente cerebrovasculare în antecedente, afecţiuni cardiovasculare severe, la bolnavii în vârstă.

Neurolepticele agravează parkinsonul şi epilepsia. La bolnavii cu insuficienţă hepatică sau renală trebuie folosite doze mai mici. Se vor evita în sarcină, în special în primul trimestru, ca şi în perioada de alăptare.

Reprezentanţii:

Fenotiazinele. Toate neurolepticele fenotiazinice au proprietăţi asemănătoare. Există însă unele diferenţe în special farmacodinamice, legate de particularităţile de structură chimică, care fac posibilă descrierea a trei grupe:

– neurolepticele fenotiazinice cu catenă laterală **alifatică**. **Spectrul lor farmacodinamic este larg**, dar intensitatea efectelor este moderată. Pe prim plan se situează **efectul sedativ**, de unde denumirea de **neuroleptice sedative**. Deopotrivă cu acţiunea antipsihotică, se caracterizează prin prezenţa componentei inhibitoare, capacitatea de a produce inhibiţie intelectuală şi motorie, pasivitate, apatie (**acţiune hipnosedativă**). După intensitatea acţiunii sedative, aceste preparate depăşesc alte fenotiazine. În tabloul dereglărilor extrapiramidale, produs de ele, de asemenea, predomină starea de inhibiţie, hipokinezie (chiar până la sindromul de akinezie). Blocarea alfa-adrenergică este relativ puternică, hipotensiunea ortostatică fiind supărătoare (clorpromazină, levomepromazină etc.).

– neurolepticele fenotiazinice cu **nucleu piperazinic** în catena laterală sunt neuroleptice majore, foarte active ca antipsihotice, eficace în doze mici. Deoarece practic nu au efect sedativ şi provoacă frecvent tulburări extrapiramidale, au fost denumite neuroleptice **dezinhibitorii** sau **incisive**. Efectele vegetative sunt slabe, riscul reacţiilor adverse de acest tip, de exemplu, hipotensiunea ortostatică, fiind minim. Sunt de elecţie atunci când trebuie evitate sedarea sau în prezenţa hipotensiunii arteriale. Concomitent cu acţiunea antipsihotică le este caracteristică componenta stimulatoare, iar în tabloul tulburărilor extrapiramidale predomină fenomenele hiperkinetice şi diskinetice (trifluperazina, flufenazina, flufenazina decanoat etc.).

– neurolepticele fenotiazinice cu **nucleul piperidinic** au o **potenţă medie**, fiind active în doze relativ mari. Provoacă rareori tulburări extrapiramidale şi alte efecte neurologice nedorite. Nu manifestă efect hipno-sedativ, tulburări motorii puţin pronunţate, efecte vegetative minore (tioridazină, nericiazină etc.).

Clorpromazina este o fenotiazină neuroleptică tipică, posedă spectru larg de acţiune. Preparatul exercită acţiune antipsihotică şi sedativă pronunţată, însă provoacă dereglări extrapiramidale.

Farmacocinetica. Se administrează enteral şi parenteral. La utilizarea topică preparatul exercită acţiune iritantă, urmată de cea anestezică locală. Durata acţiunii

constituie circa 6 ore. Din tubul digestiv se absoarbe modest. Cea mai mare parte a preparatului se biotransformează. Clorpromazina se excretă renal şi intestinal lent.

Farmacodinamia. Clorpromazina diminuează influenţa sistemului reticulat asupra reflexelor spinale. Inhibiţia reglării supraspinale a tonusului muscular contribuie la reducerea activităţii motorii şi prezenţa efectului miorelaxant al preparatului. Preparatul exercită acţiune antivomitivă, antinauzeică şi contra sughiţului; potenţează acţiunea substanţelor neurotrope. Manifestă efect hipotermic, hipotensiv, datorită blocării α-adrenoreceptorilor, posedă proprietăţi spasmolitice, cu atenuarea forţei contracţiilor cardiace. Pentru clorpromazină este caracteristic şi efectul antiaritmic.

Efecte adverse. La administrarea îndelungată a preparatului se dezvoltă toleranţă faţă de multe efecte, exclusiv celui antipsihotic. Din efectele adverse se pot menţiona dereglări extrapiramidale (parkinsonism), acţiunea iritantă asupra pielii şi mucoaselor la locul administrării, dereglarea sistemului endocrin (diminuarea funcţiei suprarenalelor şi glandelor sexuale), tahicardie, scăderea tensiunii arteriale până la colaps, transpiraţie abundentă, xerostomie, midriază, atonie intestinală şi a vezicii urinare, creşterea tensiunii intraoculare, afectarea ficatului, icter, reacţii alergice (prurit, erupţii cutanate, eczemă), modificări sanguine (agranulocitoză şi anemie hemolitică), opacifierea corneei şi cristalinului.

Perfenazina (Etaperazina[R]) este similară clorpromazinei, însă după efectul antivomitiv o depăşeşte, iar după acţiunea antihistaminică, spasmolitică şi de tipul atropinei cedează acesteia.

Levomepromazina (Tisercină[R]), derivat de fenotiazină cu acţiune sedativă şi cu efecte analgezic, antiemetic, anticolinergic, antihistaminic, adrenoblocant moderate. Provoacă hipotensiune arterială.

Trifluoperazina (Triftazină[R]) se caracterizează printr-o acţiune antipsihotică mai selectivă şi cu un efect sedativ mai puţin pronunţat, comparativ cu clorpromazina. Se deosebeşte de ultima printr-o acţiune hipotensivă, adrenoblocantă şi relaxantă mai moderată.

Antipsihoticele tioxantenice sunt antipsihotice active, relativ mai bine suportate. Cele mai des folosite sunt clorprotixenul şi flupentoxilul.

Clorprotixenul – face parte din derivaţii de tioxantenă. După acţiunea antipsihotică cedează clorpromazinei. Preparatul prezintă interes, deoarece posedă activitate antidepresivă, efect sedativ şi antiemetic pronunţat.

Antipsihoticele butirofenonice.

Haloperidolul este un neuroleptic **major**, cu potenţă foarte mare, fiind eficient în tratamentul maladiilor psihice. Acţiunea lui începe relativ repede şi persistă timp îndelungat. Activitatea antipsihotică se asociază cu efectul sedativ şi antiemetic moderat. Acţiunea periferică (ganglioblocantă, colinolitică, α-adrenoblocantă) practic lipseşte. La administrarea îndelungată provoacă efecte extrapiramidale, reacţii cutanate, inhibiţia leucopoiezei.

Droperidolul se deosebeşte de haloperidol printr-o acţiune de scurtă durată. Deseori se utilizează în neuroleptanalgezie (în asociere cu fentanilul).

Trifluperidolul este apropiat după structură şi acţiune de droperidol.

Benzamidele

Sulpiridul blochează selectiv D_2-dopaminoreceptorii. Posedă efect antipsihotic, antivomitiv, sedativ moderat şi citoprotector gastric. Uneori provoacă hipotensiune arterială, însă dereglări extrapiramidale nu se constată.

Dibenzazepinele

Clozapina, derivat al diazepinelor şi oxazepinelor, prezintă un antipsihotic şi sedativ puternic. Având efect dopaminoblocant slab, nu provoacă efecte extrapiramidale şi nu creşte prolactinemia. Posedă acţiune anticolinergică centrală şi periferică, α-adrenoblocantă.

Utilizarea antipsihoticelor în stomatologie

Antipsihoticele se utilizează preponderent în condiţiile spitaliceşti la intervenţiile maxilofaciale, întrucât ele potenţează acţiunea anestezicelor generale, analgezicelor şi micşorează manifestarea reacţiei neurovegetative generale, înlătură tensiunea psihică, anxietatea înaintea operaţiei. Administrarea intravenoasă a neurolepticelor cu acţiune mai puternică în asociere cu analgezice permite obţinerea unui efect analgezic pronunţat pentru efectuarea diferitelor intervenţii chirurgicale fără administrarea suplimentară sau cu un adaos minim de remedii anestezice. Această metodă de analgezie (neuroleptanalgezie) este deosebit de importantă pentru practica stomatologică, unde chiar şi cele mai vaste intervenţii chirurgicale trebuie să se efectueze în condiţii de anestezie generală superficială.

În condiţii de ambulator pentru înlăturarea fricii, neliniştii se poate utiliza *proclorperazina* (fenotiazină piperazinică), care depăşeşte clorpromazina după efectul sedativ şi antiemetic şi este mai puţin toxic, de asemenea preparatele mai puţin active şi toxice – *propazina* şi *mepazina*. În voma postoperatorie, de asemenea, pentru inhibarea reflexului de vomă la luarea mulajelor pentru protezarea dinţilor se utilizează *levomepromazina*.

Actualmente derivaţii fenotiazinei, mai ales, clorpromazina, au utilizare limitată în practica stomatologică, deoarece la administrarea lor este posibilă inhibiţia reacţiilor adaptive ale organismului în legătură cu blocajul nurovegetativ profund dificil dirijabil. Din această grupă se foloseşte *levomepromazina*, care posedă activitate de potenţiere majoră şi manifestă acţiune mai puţin pronunţată asupra sistemului nervos vegetativ, de asemenea, *trifluoperazina*. În practica stomatologică levomepromazina se utilizează în tratamentul complex al maladiilor însoţite de durere (nevralgia nervului trigemen, nevrita nervului facial).

Derivaţii butirofenonei se folosesc pe larg în anesteziologia stomatologică. *Droperidolul* se utilizează preponderent în stomatologia chirurgicală pentru neuroleptanalgezie (manifestă acţiune rapidă, intensă şi de durată scurtă): se administrează amestec de droperidol cu fentanil.

Derivatul indolului – *carbidina*, spre deosebire de alte neuroleptice, produce efect sedativ pronunţat fără inhibiţie generală. Afară de aceasta, preparatul posedă proprietăţi antivomitive şi capacitate de potenţiere şi poate fi utilizat pentru premedicaţie în condiţii de ambulator.

7.6.2. Anxioliticele (Tranchilizantele)

Anxioliticele sunt substanțe deprimante ale sistemului nervos central, care sunt capabile să îndepărteze stările de anxietate/teamă/frică, instabilitate emoțională, tensiune psihică, dezadaptare la mediul ambiant, apărute fără suport real sau secundare diverselor disfuncții psihosomatice și sunt eficace în sindromul anxios, sindromul psihoneurovegetativ, sindromul nevrotic și tulburări psihosomatice.

Clasificarea

I. Majore care posedă acțiune anxiolitică și sedativă marcată, spectru terapeutic larg, influență negativă asupra reacțiilor psihomotorii, performanței de muncă, coordonării fine a mișcărilor.

- **A. Benzodiazepinice:** diazepam, fenazepam, clordiazepoxid, oxazepam, nitrazepam, medazepam, clorazepam, bromazepam, alprazolam, temazepam etc.
- **B. Nebenzodiazepinice:** benzoclidină, trimetazină, lonetil.
- **C. Preparate combinate:** Amixid[R], Librax[R], Antares 120[R].
- **D. Cu acțiune antidepresivă:** opipramol, alprazolam.
- **E. Antagoniștii specifici ai benzodiazepinelor:** flumazenilul.

II. Minore (de zi) care se caracterizează prin acțiune anxiolitică și sedativă redusă, fără influențe negative vădite asupra reacțiilor psihomotorii, performanței de muncă. Se utilizează în tratamentul ambulator: proroxan, piracetam, fenibut, propranolol, trimetazină, mebicar, mebrobamat, tofizopam, medazepam, benzaclidin etc.

Primele tranchilizante (remediile anxiolitice, ataracticele, remediile antifobice) (de la lat. Tranquillium – liniște, anxius – anxios, cuprins de frică; grec – ataraxia – impertubabilitate, calm, liniște sufletească; phobos - frică) au apărut în anul 1955 și rapid au căpătat popularitate la oamenii bolnavi și sănătoși ca remedii de corecție a stării psihoemoționale în diferitele maladii somatice, nevroze, insuccesele de viață, conflicte, timiditate etc. Actualmente tranchilizantele după frecvența utilizării se plasează pe primul loc în lume.

Anxietatea nu poate fi definită nici ca boală, nici ca simptom exclusiv al unei boli, fiind mai degrabă o stare de emoție fundamentală, care, până la o anumită limită, face parte din sistemul de alarmă în fața agresiunilor din mediul înconjurător. Odată depășită această limită, anxietatea se încadrează în domeniul patologicului. Anxietatea poate fi primară sau secundară unor situații patologice, precum și unor probleme sociale. Foarte frecvent este asociată diferitor disfuncții psihonevrotice.

Din cercetările contemporane se conturează ipoteza bazei neurobiologice a anxietății, considerându-se că ea survine ca rezultat al tulburărilor funcționale adrenergice și serotoninergice la nivelul anumitor structuri din sistemul nervos central. Tranchilizantele sunt medicamente de largă utilitate, având în vedere frecvența manifestărilor anxioase în nevroze, în afecțiuni medicale cu componentă psihosomatică sau psihovegetativă. Ele se folosesc, de asemenea, în chirurgie ca premedicație sau în îngrijirea postoperatorie, în stomatologie se folosesc pentru a reduce starea de tensiune și anxietate, întâlnită la unii pacienți înaintea manevrelor stomatologice. În

unele proceduri stomatologice se folosesc chiar în administrare intravenoasă pentru efectul sedativ-anestezic.

Mecanismul efectului antianxios nu este complet elucidat. S-ar produce o deprimare nespecifică a sistemului reticular activator şi o acţiune la nivelul creierului limbic, ambele efecte contribuind la protejarea scoarţei de influenţele emoţionale excesive.

Pentru preparatele benzodiazepinei sunt caracteristice următoarele efecte: anxiolitic, sedativ, hipnotic, miorelaxant, anticonvulsivant, amnestic. Acţiunea tranchilizantă a preparatelor în cauză este determinată de influenţa lor la nivelul structurilor sistemului limbic şi scoarţei cerebrale. Aceste substanţe medicamentoase amplifică deprimarea GABA-ergică a neuronilor, interacţionând cu receptorii GABA-ergici, centrele alosterice reglatoare ale cărora sunt denumite receptori benzodiazepinici.

Anxioliticele potenţează efectul altor deprimante centrale: narcotice, hipnotice, analgezice etc. şi, în deosebi, a băuturilor alcoolice, cu deprimarea marcată a performanţelor psihomotorii şi consecinţele serioase în activitatea zilnică. Toxicitatea tranchilizantelor şi potenţialul de a produce dependenţă sunt mai mici ca ale altor deprimante nervos centrale. Administrarea benzodiazepinelor la nevrotici sau în afecţiuni însoţite de tensiune psihică şi anxietate înlătură atât anxietatea, cât şi simptomele conexe acesteia: emotivitate, astenie, insomnie, palpitaţii, tulburări digestive funcţionale etc.

Efectul tranchilizant al benzodiazepinelor, ca de altfel şi, efectul sedativ şi hipnotic al unor reprezentanţi ai acestora, implică mecanismele GABA-ergice din sistemul nervos central. Influenţarea **sistemului reticulat activator ascendent** determină micşorarea procesului de vigilenţă difuză, a **sistemului limbic** determină scăderea participării în procesele agresive, a **fascicolului medial al creierului anterior**, deprimă comportamentul de recompensă şi pedeapsă, a **hipotalamusului** produce diminuarea reacţiilor vegetativ-endocrine la stimulii emoţionali.

Benzodiazepinele acţionează pe receptorii membranari $GABA_A$, fixându-se pe un sediu de legare specific de la nivelul subunităţii alfa a glicoproteinei receptoare (GABA se fixează pe un sediu de legare a subunităţii beta a aceleiaşi glicoproteine receptoare). Consecutiv apar modificări conformaţionale ce facilitează deschiderea canalelor pentru clor, indusă de GABA. Benzodiazepinele astfel acţionează alosteric prin receptorii benzodiazepinici care formează un complex receptoral cu GABA-receptorii.

Receptorii benzodiazepinici ai diferitelor structuri cerebrale au densitate variată şi posedă sensibilitate inegală la preparatele acestui şir. Cea mai mare densitate a receptorilor superior sensibili s-a depistat în complexul structurilor reciproc legate, care reprezintă „substratul nervos al emoţiilor" şi include sistemul limbic (mai întâi de toate – amigdala, hipocampul) şi scoarţa cerebrală. Într-o cantitate mai mică şi în temei receptorii benzodiazepinici inferior sensibili se află în unele nuclee ale hipotalamusului, talamusului, cerebelului, formaţiei reticulate, măduva spinării (tranchilizantele benzodiazepinice „minore" (de zi) practic nu interacţionează cu receptorii inferior sensibili).

Flumazenilul este o benzodiazepină care se comportă ca **antagonist,** fiind utilă pentru combaterea deprimării produse de dozele mari de benzodiazepine agoniste.

I. Acțiunea anxiolitică este proprietatea principală a benzodiazepinelor care argumentează utilizarea lor. Această acțiune se determină de influența preparatelor asupra receptorilor benzodiazepinici în „substratul emoțiilor" cu participarea căruia se formează răspunsul emoțional complex cu diverse manifestări psihice, motorii, vegetative. Efectul anxiolitic se caracterizează prin micșorarea labilității emoționale, înlăturarea tensiunii psihice, neliniștii, fricii, stabilizarea funcțiilor vegetative.

Emoțiile de caracter negativ (neliniștea, frica, tensiunea psihică, conflictualitatea, furia etc.), legate de tragedii, insuccese vitale, conflicte, influența mediului periculos, dușmănos, traume psihice și fizice, maladii somatice (într-un cuvânt stresul), conduc la mobilizarea mecanismelor de apărare și adaptare și sunt însoțite de modificări motorii, vegetative și endocrine. Repetându-se frecvent, emoțiile negative pot forma un focar dominant în structurile sistemului limbic și conduce la stări nevrotice stabile (nevroze) cu manifestările somatice respective. Aceste emoții sunt dublu negative la persoanele cu patologia sistemului cardiovascular, digestiv, tegumentelor etc.

La utilizarea tranchilizantelor benzodiazepinice în situațiile vitale, care mai înainte se percepeau ca de stres, obțin o apreciere mai liniștită, trează (cumpătată, realistă), datorită cărora psihica și funcțiile sistemului vegetativ sunt apărate de participarea excesivă și neîndreptățită a împrejurărilor în reacțiile de stres. Astfel, efectul anxiolitic se află la baza acțiunii stres-protective sigure a acestor preparate. Atitudinea critică față de evenimente și propriile acțiuni se păstrează pe deplin (spre deosebire de acțiunea alcoolului).

La administrarea dozelor mici de benzodiazepine cu efect sedativ (diazepam, oxazepam, alprazolam) și, mai ales, a tranchilizantelor de „zi" (medazepam, tofizopam), acțiunea anxiolitică este însoțită de o oarecare activare a comportamentului. Se observă o sporire (restabilire) a inițiativei, comunicabilității, curajului, de luare a hotărârilor responsabile. După natură acesta este rezultatul dezinhibării, „descătușării" cerebrale în situațiile dificile, periculoase de stres. Atenuează semnificația la asemenea calități ale personalității ca timiditatea, nesiguranța în sine, teama de a nu greși. Unele preparate (alprazolamul, medazepamul, tofizopamul) manifestă, de asemenea, acțiune antidepresivă moderată.

Benzodiazepinele pot fi împărțite, după potența anxiolitică, astfel:

— **cu potență anxiolitică marcată:**
  - alprazolam – oral, 0,25-0,5 mg de 3 ori/zi;
  - flunitrazepam – oral, 0,25-0,5 mg de 3 ori/zi;
  - triazolam – oral, 0,25 mg de 3 ori/zi.

— **cu potență medie:**
  - diazepam – oral, 2-5 mg de 3 ori/zi;
  - medazepam – oral, 10 mg de 2 ori/zi.

— **cu potență redusă:**
  - clordiazepoxid – oral, 15 mg de 2 ori/zi;
  - oxazepam – oral, 10 mg de 2 ori/zi.

II. Efectul sedativ constă în diminuarea nivelului general de reacționare la excitanți și amintește acțiunea dozelor mici de neuroleptice, barbiturice, însă considerabil cedează ultimelor. Mecanismul este legat de acțiunea preparatelor asupra altui tip de receptori benzodiazepinici (mai puțin sensibili la benzodiazepine), localizați în formația reticulată a trunchiului cerebral, nucleele nespecifice ale talamusului; probabil, se potențează de asemenea și lucrul neuronilor inhibitori ai scoarței cerebrale. Gradul de acțiune sedativă crește cu doza și la administrările repetate, mai ales, prelungite (din cauza acumulării metaboliților activi).

Efectul sedativ al tranchilizantelor „minore" (medazepam, tofizopam) chiar și în doze mari este slab pronunțat, iar în cele terapeutice – lipsește.

Efectul sedativ conduce la scăderea vitezei și preciziei reacțiilor la stimulii externi, la somnolență, diminuarea capacității de muncă intelectuală. Administrarea preparatelor benzodiazepinice șoferilor, montorilor și constructorilor, care lucrează la înălțime este inadmisibilă.

Tranchilizantele benzodiazepinice diferă după farmacocinetică, intensitatea efectelor farmacologice principale (tab. 42). Particularitățile acțiunii preparatelor se iau în considerație la elecția lor pentru utilizarea clinică.

Tabelul 42

Caracterizarea comparativă a tranchilizantelor benzodiazepinice

Efectele principale	*Preparatele*					
	fenazepam	*diazepam*	*clozepid*	*oxazepam*	*alprazolam*	*medazepam*
Anxiolitic	++++	+++	+++	++	+++	++
Sedativ	++++	++	+++	+	+	–+
Hipnotic	+++	++	++	+	+	–
Anticonvulsivant	+++	+++	++	+	+	–
Miorelaxant	+++	+++	++	+	–+	–+
De potențiere	+++	++	++	+	+	+
Stimulator ușor („dezinhibitor")	–	–+	–	+	+	++
$T_{1/2}$, ore (inclusiv metaboliții activi)	24 - 48	50 - 150	17 - 65	10*	12 - 15	10 - 20

Notă: * - nu formează metaboliți activi

III. Acțiunea hipnotică într-o măsură sau alta este proprie tuturor benzodiazepinelor. Se manifestă prin accelerarea adormirii, creșterea duratei totale a somnului. În întregime ea este proporțională efectului sedativ (caracteristică acțiunii hipnotice a derivaților benzodiazepinici este redată în capitolul „Hipnoticele").

IV. Acțiunea anticonvulsivantă corelată cu efectul tranchilizant, este relaxarea musculară determinată de inhibarea reflexelor polisinaptice medulare, iar la

doze mari şi de deprimarea transmisiei neuromusculare. Benzodiazepinele întrerup accesele convulsive în epilepsie, le previn în hipoxie şi hiperoxie, în intoxicaţii cu multe toxice convulsive, în neuroinfecţii, traume craniocerebrale etc. Cele mai active în această privinţă sunt diazepamul şi fenazepamul. Efectul anticonvulsivant este unul din cele mai preţioase calităţi ale benzodiazepinelor în practica clinică largă şi în asistenţa medicală urgentă (preparate de elecţie). La bază se află capacitatea preparatelor de a inhiba descărcările convulsive în hipocamp care primar se antrenează în patogenia majorităţii reacţiilor convulsive.

Indicaţiile pentru utilizare

1. Nevroze, reacţii nevrotice, psihopatii şi alte stări limitrofe (uşoare); reacţii panice acute, sindromul de abstinenţă alcoolică. În aceste cazuri benzodiazepinele se consideră ca preparate de elecţie; în cazuri mai dificile şi acute (cu excitaţie, agresivitate etc.) sunt indicate neurolepticele.
2. Stări nevrotice care însoţesc maladiile somatice, în patogenia cărora un rol important aparţine factorului neurogen (cardiopatie ischemică, infarct de miocard în anamneză, acutizarea bolii hipertonice, ulcerul gastric, astmul bronşic etc.). Tranchilizantele (diazepam, clozepid, oxazepam, alprazolam, mezapam etc.) se administrează concomitent cu terapia de bază (specifică) a acestor maladii.
3. Sindromul convulsiv (diazepam intravenos), epilepsia (clonazepam ş.a.), hipertonusul muscular în traumele SNC, ictusuri etc., în tratamentul tetanusului (diazepam, fenazepam).
4. Tulburări de somn (nitrazepam, midazolam etc., vezi „Hipnoticele"). Orice tranchilizant (fenazepam, diazepam, clozepid etc.) va înlătura hiposomnia (insomnia) în nevroze, stări nevrotice, anxietate sporită, nelinişte.
5. În componenţa premedicaţiei înaintea anesteziei generale la bolnavii cu reacţie psihoemoţională crescută la operaţia apropiată, inclusiv la copii, în intervenţiile stomatologice şi alte manevre în condiţii de ambulator (diazepam, clozepid etc.).
6. Pentru ataralgezie – diazepam în asociere cu analgezice opiacee (fentanil, trimeperidină, pentazocină ş.a.) – în chirurgia pediatrică, geriatrică şi la pacienţii cu risc anesteziologic superior; în tratamentul traumelor, combustiilor, profilaxia şocului; la pregătirea bolnavilor pentru manoperele curativo-diagnostice complexe dureroase.

Efectele adverse. Tranchilizantele benzodiazepinice, de obicei, se suportă bine de bolnavi şi nu produc complicaţii serioase. Din fenomenele nedorite trebuie menţionată posibilitatea evoluţiei ***dependenţei psihice*** şi ***fizice*** (uneori peste 3-4 săptămâni de tratament). Un rol important în apariţia dependenţei îl joacă administrarea neargumentată a tranchilizantelor pentru inhibarea oricărei reacţii emoţionale neînsemnate sau pentru profilaxia ei. În aceste cazuri întreruperea bruscă a utilizării preparatului este însoţită de sindromul de lipsă, care se manifestă cu

tulburări de somn, excitație, restabilirea anxietății, cefalee, tulburări vegetative, în cazuri grave – cu convulsii etc.

Măsurile principale de profilaxie a sindromului de lipsă constă în termen necesar minim de tratament, evitarea întreruperilor bruște și micșorarea treptată a dozelor la finele terapiei (cu 5-10% fiecare 5 zile). La utilizarea preparatelor cu durata scurtă de acțiune (midazolam, oxazepam), care mai des produc sindromul de lipsă, micșorarea dozelor trebuie să fie mai lentă.

Cura sistematică de tratament cu benzodiazepine este irațională mai mult de 4-12 săptămâni (inclusiv timpul întreruperii treptate a preparatului), deoarece evoluează la ele ***toleranța*** și eficacitatea terapeutică scade. Este mai bine de efectuat tratamentul în cure scurte de 7-10 zile cu întreruperi până la apariția semnelor de sporire a anxietății.

La folosirea benzodiazepinelor ca tranchilizante sunt posibile și astfel de efecte adverse ca scăderea capacității de muncă, a dispoziției, somnolență, slăbiciune musculară, ataxie, încetinirea reacțiilor psihomotorii etc. Aceste efecte sunt condiționate de proprietățile sedative, hipnotice și miorelaxante a medicamentelor și sunt inegal pronunțate la diferiți reprezentanți ai grupei. Ele depind de particularitățile interacțiunii cu diferite tipuri de receptori benzodiazepinici, de farmacocinetica preparatelor, de starea funcțională a ficatului și rinichilor: mai pronunțate sunt la benzodiazepinele cu durată lungă de acțiune, care formează în organism metaboliți activi; minimal sunt pronunțate la alprazolam și tranchilizantele de zi. În tratamentul îndelungat cu benzodiazepine pot evolua stări depresive.

Sunt contraindicate în miastenia gravă, datorită acțiunii miorelaxante. Trebuie administrate cu prudență la șoferi și în general la cei care mânuiesc mașini de precizie sau periculoase.

Utilizarea benzodiazepinelor în stomatologie

Benzodiazepinele sunt larg folosite în stomatologie. ***Diazepamul***, administrat oral, înaintea manevrelor stomatologice, reduce tensiunea și anxietatea pacienților. Diazepamul în doze mici, intravenos, este folosit pentru efectul sedativ și amnestic, în cazul unor intervenții chirurgicale minore. Asocierea diazepamului (0,2-0,3 mg/kg) cu scopolamina (0,25 mg/kg) în administrare orală, s-a dovedit o premedicație sedativă eficace la copii ce suportă dificil manevrele stomatologice.

Diazepamul se poate folosi nu numai pentru premedicație, dar și pentru analgezie după metoda de anestezie echilibrată sau ataralgezie (intravenos se injectează soluție de 0,25% diazepam câte 0,3 ml/kg și pe acest fundal se efectuează anestezie locală sau inhalatorie).

Lorazepamul, administrat intravenos, 0,05 mg/kg, este un sedativ eficace în cursul manevrelor pe molarul al treilea.

Oxazepamul, ca cel mai puțin toxic preparat, se poate utiliza în practica stomatologică pediatrică.

Nitrazepamul și ***fenazepamul***, care produc efect hipnotic pronunțat, se utili-

zează în stomatologia chirurgicală pentru îmbunătățirea adormirii în perioada pre- și postoperatorie.

Clordiazepoxidul, ***medazepamul*** și ***oxazepamul*** se utilizează în practica stomatologică pediatrică pentru stabilirea contactului cu copilul și adaptarea lui la situațiile emotive manoperelor stomatologice. ***Clordiazepoxidul***, poate fi, de asemenea, eficace ca premedicație, în cazul pacienților adulți, la care se efeculează proceduri dentare restaurative largi.

În ultimii ani pentru premedicație în intervențiile stomatologice larg se folosește ***fenazepamul*** cu efecte sedative, anxiolitice și miorelaxante pronunțate.

Midazolamul, o benzodiazepină bine hidrosolubilă, acționează scurt, posedă proprietăți anxiolitice, sedative, miorelaxante și anticonvulsivante. Este indicat în insomnie, mai ales în tulburările adormirii; larg se utilizează pentru premedicație în anesteziologie, în deosebi în stomatologie.

Tranchilizantele din alte grupe se utilizează rar. ***Benactizina*** uneori se folosește în stomatologia chirurgicală la pregătirea bolnavului pentru narcoză și operație: manifestă acțiune sedativă și colinolitică (micșorează spasmul musculaturii netede, secreția salivară, diminuează reacțiile produse de excitarea nervului vag), se asociază bine cu analgezicele.

Mebicarul posedă acțiune tranchilizantă fără miorelaxare și diminuarea capacității de muncă – potențează efectul hipnoticelor; se poate utiliza pentru înlăturarea fricii, tensiunii, neliniștii, mai ales în stomatologia pediatrică.

Fenibutul penetrează bine bariera hemato-encefalică, posedă acțiune sedativă (fără miorelaxare), înlătură frica, neliniștea, îmbunătățește somnul, potențează efectul hipnoticelor și narcoticelor. Particularitate a lui este influența antihipoxică asupra proceselor metabolice și energetice în SNC cu sporirea sintezei proteice. Se poate utiliza pentru premedicație înaintea intervențiilor chirurgicale, de asemenea în terapia complexă a multor maladii cronice ale cavității bucale, însoțite de modificarea statusului emoțional.

Hidroxizina are proprietăți tranchilizante, antiemetice și antihistaminice, efecte ce durează 6-8 ore. Se administrează obișnuit oral 50-100 mg/zi. La nevoie poate fi injectată intramuscular, chiar intravenos lent. Administrată oral, 50 mg cu o oră înaintea manevrelor stomatologice, s-a dovedit utilă în tratamentele pedadontice (ușurează desfășurarea tratamentului).

La administrarea tranchilizantelor în condiții de ambulator este necesar de a preveni pacienții despre pericolul administrării concomitente cu remedii deprimante ale SNC (alcool, antihistaminice etc.), de asemenea, că tranchilizantele pot produce vertij, ataxie, slăbiciune etc.

Tabelul 43

Preparate antipsihotice și anxiolitice

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Forme de prezentare*	*Mod de administrare, doze*
		Antipsihotice	
1.	Clorpromazină Chlorpromazinum	Comprimate (draje): 0,025, 0,05 și 0,1 g. Fiole: soluție 2,5% câte 1 ml; 2 ml și 10 ml.	Câte un drageu 1-3 ori pe zi (după mese). Intramuscular câte 1-5 ml (cu 2-5 ml sol. 0,25-0.5% procaină) nu mai mult de 3 ori pe zi. Intravenos 2-3 ml (cu 20 ml sol. 40% de glucoză) lent.
2.	Trifluoperazină Trifluoperazinum	Comprimate: 0,001, 0,005, 0,01 și 0,02 g. Fiole: soluție 0,2% și 0,5% câte 1 ml.	Câte 1 comprimat de 2-4 ori pe zi (după mese). Intramuscular câte 0,5-1 ml de 2-4 ori pe zi.
3.	Droperidol Droperidolum	Fiole (flacoane): soluție 0,25% câte 2 ml, 5 ml și 10 ml.	Intramuscular (intravenos lent), câte 1-2 ml.
4.	Tioridazină Thioridazinum	Drageuri (comprimate, capsule), câte 0,01; 0,025; 0,05 și 0,1 g. Comprimate retard, câte 0,03; 0,05; 0,1 și 0,2 g.	Câte 0,005-0,2 g de 2-3 ori pe zi. Câte 1 comprimat o dată în zi.
5.	Clozapin Clozapinum	Comprimate: câte 0,025; 0,05 și 0,1 g. Fiole: soluție 2,5% câte 2 ml.	Câte 2-4 comprimate de 2-3 ori pe zi. Intramuscular câte 2 ml de 2-3 ori pe zi.
6.	Sulpirid Sulpiridum	Comprimate, câte 0,4 g. Fiole: soluție 10% câte 2 ml.	Câte 1 comprimat de 1-3 ori pe zi. Intramuscular câte 2 ml de 1-3 ori pe zi.
		Anxiolitice	
1.	Diazepam Diazepamum	Comprimate (draje), câte 0,002; 0,005 și 0,01 g. Fiole, soluție 0,5% câte 2 ml.	Câte 1-3 comprimat (draje) de 1-3 ori pe zi. Intramuscular, câte 2-4 ml. Intravenos 4-6 ml lent (cu 10-20 ml sol. 40% de glucoză).
2.	Oxazepam Oxazepamum	Comprimate, câte 0,01, 0,015 și 0,03 g.	Câte ½-3 comprimate de 1-3 ori pe zi.
3.	Lorazepam Lorazepamum	Comprimate, câte 0,0005, 0,001, 0,002 și 0,0025 g.	Câte 1-2 comprimate de 1-3 ori pe zi.
4.	Medazepam Medazepamum	Comprimate (capsule), câte 0,005 și 0,01 g.	Peroral, câte 0,005 g de 2-3 ori pe zi.

Continuare tabelul 43

5.	Clordiazepoxid Chlordiazepoxidum	Comprimate (draje), câte 0,005; 0,01 şi 0,025.	Câte 1-2 comprimate (drajeuri) de 1-5 ori pe zi.
6.	Benactizina Benactyzinum	Comprimate, câte 0,001 şi 0,002 g.	Câte ½-1 comprimat de 3-4 ori pe zi.
7.	Hidroxizina Hydroxyzinum	Comprimate câte 0,01 şi 0,25 g. Fiole, soluţie 5% câte 2 ml.	Câte 1 comprimat o dată pe zi pe noapte. Intramuscular, 1-2 ml o dată (pentru premedicaţie)

SUBSTANŢE MEDICAMENTOASE CU ACŢIUNE ASUPRA FUNCŢIEI ORGANELOR ŞI SISTEMELOR EFECTOARE

Capitolul VIII. PREPARATELE CARE ACŢIONEAZĂ ASUPRA APARATULUI CARDIOVASCULAR

8.1. Antianginoasele

Conform datelor OMS, în ultimii 40 de ani, frecvenţa cardiopatiei ischemice (CPI) a crescut mai mult de 10 ori în lume şi are tendinţă spre creştere pe contul categoriei de vârstă de 35-40 de ani. Profilaxia şi tratamentul CPI este una din cele mai importante sarcini ale medicinii. Afară de reglarea regimului de muncă şi odihnă, alimentaţiei, diminuarea sarcinilor emoţionale şi altor măsuri social-igienice, un rol important în tratamentul CPI îl joacă medicamentele antianginoase, acţiunea cărora este îndreptată asupra factorilor principali ai patogeniei diferitor forme ale maladiei.

Antianginoasele sunt medicamente ce pot calma sau preveni durerea din crizele de angină pectorală, fiind utile în boala cardiacă ischemică, caracterizată prin neconcordanţa între necesarul (cererea) şi disponibilul (oferta) de oxigen. Reechilibrarea raportului „ofertă/cerere" se poate realiza prin: creşterea ofertei, produsă prin vasodilataţie coronariană sau diminuarea cererii, produsă prin scăderea muncii şi respectiv a metabolismului miocardic.

Pentru înţelegerea principiilor de elaborare, elecţie şi utilizarea medicamentelor este necesar de a avea noţiune despre aceşti factori.

Factorul vascular. De obicei, rolul principal în patogenia CPI se acordă coronarosclerozei. Însă ultima se întâlneşte mai frecvent decât CPI şi unul el, de regulă, este insuficient pentru evoluţia maladiei.

Factorul metabolic. Necesitatea miocardului în oxigen creşte în urma intensificării metabolismului şi funcţiei cardiace sub influenţa sistemului simpato-adrenergic (stresul psihoemoţional, eforturi mari etc.). În aceste condiţii, creşterea necesarului în oxigen, produsă de catecolamine, care depăşeşte esenţial necesitatea reală a inimii, nu se asigură chiar şi de fluxul coronarian majorat.

Factorul neuro-spastic. Există dovezi convingătoare în folosul posibilităţii spasmului local al arterei coronariene cu peretele modificat de procesul patologic şi, mai rar, cu peretele normal. Acest proces are loc în arterele subepicardice de calibru mare, care au inervaţie bifuncţională: coronarospastică, care se realizează prin α_1-adrenoreceptori, coronarodilatatoare - prin β_2-adrenoreceptori. Spasmul neurogen cu ocluzia temporară a arterei, de obicei, apare mai proximal de porţiunea modificată a vasului.

Factorii miocardici şi hemodinamici. Se are în vedere posibilitatea apariţiei

insuficienței reversibile, ascunse a ventriculului stâng (mai des seara, noaptea) la bolnavii cu afectarea difuză și de focar a miocardului. Drept consecință, crește presiunea diastolică finală a ventriculului stâng și a volumului de sânge în el. Diminuarea capacității de contracție a ventriculului stâng duce la prelungirea sistolei, majorarea frecvenței contracțiilor și scurtarea intervalelor diastolice (perioada principală de alimentare), scăderea tensiunii arteriale, creșterea presiunii diastolice finale a ventriculului stâng. Brusc se înrăutățește vascularizația inimii, în primul rând, a straturilor subendocardice ale miocardului.

Factorul sanguin este semnificativ și include modificările atât plasmatice (creșterea vâscozității, nivelului de lipide, fibrinogen, protrombină etc.), cât și în elementele figurate (creșterea rigidității hematiilor, proprietăților agregante ale plachetelor etc.). Drept consecință, are loc înrăutățirea considerabilă a proprietăților reologice sanguine („fluidității") și creșterea tendinței de trombogeneză, în special în arterele coronariene.

Factorii enumerați ai patogeniei acționează mai des în totalitate și în final duc la conflictul între necesitatea curentă a inimii în oxigen și posibilitatea asigurării ei. Rezolvarea acestui conflict este posibilă prin două căi:

a) datorită micșorării necesității miocardului în oxigen;

b) datorită majorării aportului de oxigen.

Anume aceste căi se utilizează pentru abolirea acceselor de CPI, cura sporită de tratament a bolnavilor în perioada acutizării și terapiei prelungite de susținere în continuare, mai ales, în formele grave de CPI, după infarctele de miocard suportate.

Clasificarea preparatelor antianginoase

I. Preparatele ce micșorează necesarul miocardului în oxigen și măresc aportul lui:

a) **Nitrații organici:** nitroglicerină, isosorbid dinitrat, isosorbid mononitrat, pentaeritritul tetranitrat și preparatele cu acțiune prelungită: Trinitrolong[R], Nitro-Mak[R], Sustac[R], Sustonit[R]; sistemele transdermale terapeutice (STT) – Nitrodisc[R], Nitro-dur[R], Nitro-derm[R] etc.

b) **Blocantele canalelor de calciu:** nifedipină, verapamil, diltiazem, amlodipină, nitrendepină, nicardipină etc.

c) **Activatorii canalelor de potasiu:** pinacidil, nicorandil, minoxidil, diazoxid, mebefradil etc.

d) **Unele antiaritmice:** amiodaronă.

II. Preparatele ce micșorează necesitatea miocardului în oxigen:

a) **Beta-adrenoblocantele:** propranolol, atenolol, metoprolol, talinolol, betoxalol, bisoprolol etc.

b) **Substanțe ce scad activitatea peace-makerilor cardiaci din nodul sino-atrial:** alinidină, zatebradină, cilobradină și ivabradină.

III. Preparatele ce ameliorează transportul oxigenului la miocard:

1. Coronarodilatatoarele miotrope:

a) **inhibitorii fosfodiesterazei:** xantinol nicotinat, carbocromen, pentoxifilină;

b) **inhibitorii adenozindezaminazei:** dipiridamol, lidoflazină;

c) **donatori de NO:** molsidomină.

2. **Coronarodilatatoare cu acţiune reflexă:** Validol[R], Corvalol[R], Valocordin[R], Valoserdin[R], Corvaldin[R].

Preparatele ce îmbunătăţesc metabolismul în miocard: trimetazidină, ubidecarenon, emoxipină, mexidol, dicvertină.

Nitraţii

Primul loc între nitraţi în aspectul siguranţei acţiunii şi vastităţii utilizării aparţine nitroglicerinei, propusă în calitate de remediu antianginos încă în anul 1876. Ca şi alţi nitraţi, nitroglicerina manifestă acţiune miotropă inhibitoare directă asupra musculaturii netede vasculare şi organelor cavitare. Importanţă primordială în mecanismul efectului antianginos al nitraţilor prezintă:

a) dilataţia preponderentă a vaselor venoase de calibru mare cu sporirea depozitării sângelui în ele, limitarea reîntoarcerii sângelui la inimă, scăderea presiunii şi volumului sanguin în vasele circuitului mic, presiunii de umplere a ventriculului stâng, volumului rezidual şi presiunii în el în timpul diastolei. Aceste modificări hemodinamice (diminuarea presarcinii) joacă un rol decesiv.

b) Scăderea tonusului arteriolelor, mai puţin pronunţată, însă benefică, datorită căreia se micşorează rezistenţa la ieşirea sângelui din cord în faza sistolei, încordarea dezvoltată de miocard, volumul sistolic şi lucrul ventriculului stâng.

Ca rezultat se micşorează sarcina asupra ventriculului stâng, care suferă de hipoxie, scade necesitatea lui în oxigen, creşte circulaţia coronariană. Are loc uşurarea muncii inimii, consecutiv ameliorării condiţiilor hemodinamice prin reducerea pre- şi postsarcinii, eventual prin ameliorarea metabolismului miocardic cu creşterea randamentului acestuia. Conflictul între necesarul miocardului în oxigen şi posibilitatea asigurării lui se înlătură.

A doua manifestare a acţiunii nitroglicerinei este îmbunătăţirea directă sau indirectă a circulaţiei coronariene.

Nitroglicerina şi alţi nitraţi se deosebesc de majoritatea spasmoliticelor prin două particularităţi:

a) vasodilataţia arterelor coronariene, preponderent de calibru mare, datorită căreia creşte presiunea de perfuzie la intrarea în segmentele sclerozate ale vaselor, circulaţia în zonele ischemizate creşte mai mult sau similar ca şi în cele sănătoase; fenomenul „de furt" nu este caracteristic.

b) modificarea distribuţiei circulaţiei intramiocardice în folosul regiunilor subendocardice mai vulnerabile, la care contribuie scăderea presiunii diastolice finale a ventriculului stâng şi presiunii extravasale asupra arteriolelor. Efectul caronarodilatator al preparatului, deşi are o importanţă secundară, îşi aduce aportul său în acţiunea terapeutică şi nu trebuie ignorat.

Acţiunea antianginoasă a nitroglicerinei şi în general a nitraţilor este legată de eliberarea radicalului activ - oxidul de azot ($NO^{\cdot}$), care, activând guanilatciclaza, stimulează formarea GMPc în celulele musculaturii netede. GMPc prin proteinkinaza GMPc – dependentă intervine în procesele de contracţie. Are loc defosforilarea lanţurilor de miozină, legarea de către GMPc a Ca^{2+} şi relaxarea musculaturii netede.

Nitraţii produc relaxarea multor organe cu musculatură netedă: bronhiilor, vezicii biliare, căilor biliare, sfincterului Oddi, tractului gastrointestinal, ureterelor. Însă, asupra vaselor ei provoacă acţiune mai pronunţată selectivă, datorită particularităţilor metabolismului celulelor vasculare şi biodisponibilităţii mai bune (fig. 13).

Nitraţii se utilizează în variate forme farmaceutice, care determină calea de administrare, viteza instalării şi durata efectului (tab. 44).

Nitroglicerina, comprimate a câte 0,5 mg sau soluţie alcoolică 1% conţinând 0,2 mg/picătură, se administrează sublingual (perlingual). Se absoarbe instantaneu prin mucoasa bucală (15-30 sec) şi ajunge direct în circulaţia sistemică, evitând primul pasaj hepatic. Produce vasodilataţie generalizată, dar deosebit de intensă în teritoriul carotidian. Se produc consecutiv: înroşirea feţei, gâtului, urechilor cu creşterea temperaturii locale, cefalee cu caracter pulsatil şi ameţeli – fenomene considerate **reacţii adverse** şi relativ greu suportate. Vasodilataţia venoasă, după cum s-a spus mai sus, determină scăderea întoarcerii venoase cu scăderea presarcinii. Vasodilataţia arterială determină hipotensiune cu scăderea postsarcinii. Consecutiv munca inimii este uşurată, de aceea nitraţii sunt utili şi în forme selecţionate de insuficienţă cardiacă.

Nitroglicerina se poate administra şi ***intern*** câte 2,5-6 mg o dată (efectul apare tardiv dar este prelungit) sau ***transdermic***, sub formă de unguente cu nitroglicerină 2% aplicate pe piele sau emplastre cu nitroglicerină. Acest tip de administrare realizează un efect prelungit, fiind folosit în tratamentul de fond al anginei pectorale.

Isosorbidul dinitrat, mononitrat, pentaeritritilul tetranitrat etc., se administrează oral în forme retard, având efect prelungit.

Pentru administrarea internă sunt elaborate forme microcapsulate speciale de substanţe, care conţin granule cu diversă viteză de resorbţie (indicată), ce permite administrarea lor cu diferite intervale de timp: de la 1 până la 3-4 ori/zi. Nitraţii sunt bine solubili în grăsimi şi penetrează uşor prin mucoasă şi pielea neafectată. Pentru administrarea nitraţilor prin mucoasa bucală se livrează preparate sub formă de comprimate speciale, soluţii alcoolice, uleioase în capsule, aerosoli, comprimate-bucalete şi pelicule polimere, care se încleie pe gingie. Unele din aceste forme se utilizează numai pentru jugularea acceselor (comprimate sublinguale, soluţie alcoolică în picături şi soluţie uleioasă în capsule, sub formă de aerosol isosorbidul dinitrat cu acţiune rapidă).

Pentru utilizarea pe piele nitraţii se prepară sub formă de unguente, aerosoli, disc-emplastre (sisteme terapeutice transdermale). Efectul la utilizarea formelor pe piele se dezvoltă lent, dar se prelungeşte până la 8-12-24 de ore.

Actualmente indicaţiile pentru administrarea nitraţilor nu se limitează cu angorul pectoral. Ei se utilizează cu succes pentru tratamentul infarctului de miocard în faza acută. Cu acest scop se livrează soluţii de nitroglicerină speciale pentru administrare parenterală (în fiole) şi de isosorbid dinitrat pentru administrare parenterală (în fiole şi flacoane).

Efecte adverse: hipotonie ortostatică, uneori – tahicardie reflectorie (se previne cu β-adrenoblocante). Datorită dilataţiei vaselor meningeale e posibilă creşterea presiunii intracraniene şi cefalee, sunt descrise cazuri rare de ictus hemoragic. Nitraţii dilată, de asemenea, vasele intraoculare, dar nu majorează tensiunea intraoculară.

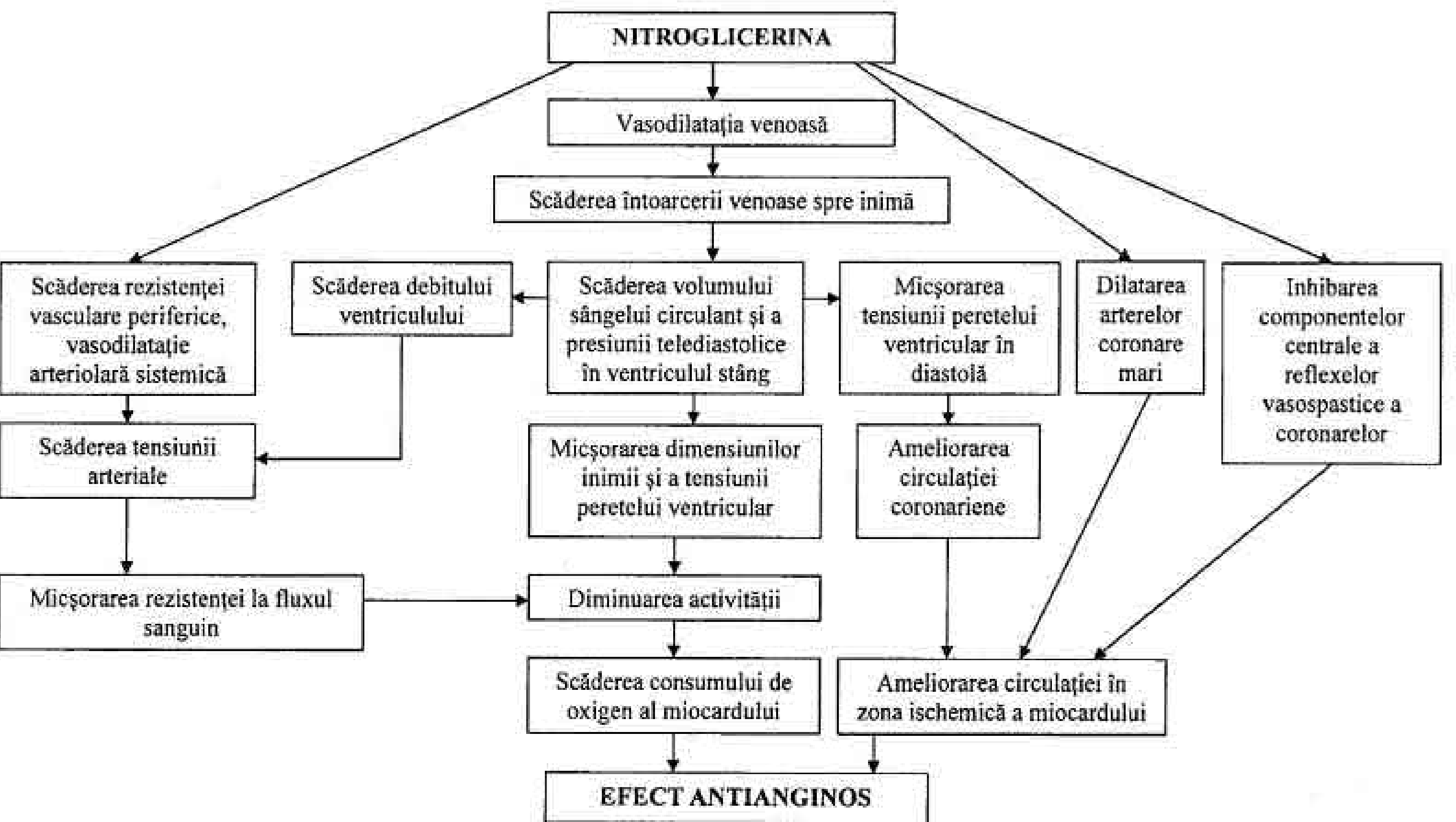


Fig. 13. *Mecanismele posibile de acțiune a nitroglicerinei*
(după Harkevici D.A., 2010)

Toleranța la nitrați evoluează lent și nu la toți bolnavii. Totodată, întreruperea bruscă a administrării nitraților după terapia îndelungată, deseori provoacă fenomenul „rebound": intensificarea durerilor caracteristice în cutia toracică, cefalee, amețeli, accelerarea acceselor de angor pectoral; sunt descrise în infarct de miocard și cazuri de moarte subită. De aceea, întreruperea terapiei sistemice cu nitrați trebuie înfăptuită pe calea micșorării treptate a dozelor și frecvenței administrării.

Contraindicații. Ictus hemoragic, tensiune intracraniană, hipotensiune marcată, glaucom cu unghi închis.

Tabelul 44

Caracterizarea comparativă a nitraților și molsidominei

Preparatul	***Calea de administrare***	***Începutul acțiunii***	***Vârful acțiunii***	***Durata acțiunii***	***Utilizarea în CPI***	
					Jugularea acceselor	***Prevenția acceselor***
Nitroglicerină (comprimate, capsule, soluție)	Sublingual	1-2 min	2-5 min	10-30 min	+	–
Trinitrolong (pelicule)	Bucal	2-3 min	30-60 min	3-5 ore	+	+
Nitrounguent	Transdermal	15-30 min	1-2 ore	3-8 ore	–	+
Sustac forte (comprimate)	Intern	20-30 min	45-120 min	4-6 ore	–	+
Isosorbid dinitrat (comprimate) (aerosol)	Sublingual Intern Sublingual	3-10 min 30-50 min 1-2 min	20-40 min 1,5-2 ore 2-5 min	1-2 ore 4-6 ore 1 oră	+– – +	+ + –
Isosorbid mononitrat (comprimate)*	Intern	30-45 min	60 min	8-10 ore	–	+
Molsidomină (comprimate)	Sublingual Intern	5-10 min 20-30 min	30-60 min 1-2 ore	5-7 ore 4-6 ore	–	+

Notă: * Biodisponibilitatea isosorbitului mononitrat la administrarea internă alcătuiește 90-100%; isosorbidul dinitrat – 22% (intern) și 50% (sublingual); (+) – se utilizează; (–) – nu se utilizează; (+ –) – utilizarea nu e destul de sigură.

Trinitrolongul se livrează sub formă de peliculă polimeră. În cazul aplicării pe mucoasa gingiilor, manifestă acțiune relativ rapidă și îndelungată. Peliculele polimere conțin câte 0,001g și 0,002 g de nitroglicerină și se indică atât în profilaxie, cât și pentru abolirea acceselor de angor pectoral. Efectul antianginos se dezvoltă peste 1-2 minute și continuă 3-4 ore. În scopul determinării dozei parțiale individuale pe mucoasa gingiilor se fixează o placă polimeră și se apreciază efectul terapeutic optim în perioada resorbției complete a plăcii. Plăcile se recomandă de aplicat după luarea mesei.

Medicamentele cu acţiune prolongată sub formă de comprimate, ce conţin câte 0,0026 g de nitroglicerină prezintă *Sustac mite*, iar 0,0064 mg de nitroglicerină – *Sustac forte*. Comprimatele conţin microcapsule cu nitroglicerină, dintre care o parte se scindează rapid şi manifestă efect curativ peste 10 minute, iar alta – se scindează treptat şi acţionează timp de câteva ore. Se indică oral; comprimatele se ingerează, fără a fi mastecate, cu un consum moderat de apă.

Indicaţii. Se utilizează pentru prevenţia acceselor de angor pectoral în caz de insuficienţă coronariană cronică.

Efecte adverse. În cadrul administrării comprimatelor de sustac sunt posibile efectele adverse caracteristice pentru alte preparate ale nitroglicerinei.

Unul din reprezentanţii principali ai nitraţilor organici prezintă **Isosorbidul dinitrat**. Se administrează pe cale sublinguală, intravenoasă şi inhalatorie. În utilizarea orală începutul acţiunii isosorbidului se constată peste 30-50 min, efectul maxim – peste 1,5-2 ore, durata acţiunii este de 4-6 ore. Comprimatele se administrează până la luarea mesei de 3-4 ori pe zi, pentru prevenţia acceselor în evoluţia cronică a cardiopatiei ischemice.

Fiind administrat sublingual (sub formă de comprimate), isosorbidul poate aboli accesele de angor pectoral, deşi, acţiunea se dezvoltă mai lent, comparativ cu nitroglicerina.

Isosorbidul livrat sub formă de aerosol, produsul comercial **Isomacul-Spray**[R], este folosit pentru abolirea acceselor de angor pectoral, iar sub formă medicamentoasă pentru administrare intravenoasă – **Isodinitul**[R].

Actualmente **isosorbidul mononitrat**, metabolitul activ al isosorbidului dinitrat, se utilizează în calitate de vasodilatator periferic în formele grave de insuficienţă cardiacă. Diminuând tonusul vaselor periferice, preparatul reduce fluxul venos spre cord, presiunea în circuitul mic, dispneea şi cianoza. Uneori se indică în tratamentul endarteriitei şi altor maladii, însoţite de spasmul vaselor periferice.

Efectele adverse şi contraindicaţiile sunt similare cu cele ale nitroglicerinei.

Molsidomina. Este un preparat antianginos din clasa sidnoniminelor, care exercită efect venodilatator periferic, ce contribuie la scăderea refluxului venos spre cord, micşorează pre- şi postsarcina asupra cordului, diminuă necesitatea miocardului în oxigen, ameliorează circulaţia sângelui în stratul subendocardial al miocardului şi circulaţia colaterală în ateroscleroză coronariană. Scade presiunea în circuitul mic.

Caracterul modificărilor hemodinamicii generale şi intracardiace se reflectă benefic asupra stării bolnavilor atât cu angor pectoral, cât şi insuficienţă cardiacă cronică.

Farmacocinetica. După administrarea orală molsidomina se absoarbe rapid în tubul digestiv şi pătrunde în circulaţia sistemică, se metabolizează în ficat cu formarea metaboliţilor vasoactivi. Perioada de înjumătăţire – circa 3,5 ore. Se elimină pe cale renală, de regulă, sub formă de metaboliţi. Timpul declanşării efectului depinde de modul de administrare şi constituie 30 min în cazul administrării orale şi 10 min – sublinguale.

Indicaţii. Se utilizează pentru abolirea şi profilaxia acceselor de angor pectoris, în tratamentul insuficienţei cardiace cronice.

Contraindicații. Hipersensibilitate față de preparat, hipotonie marcată, colaps, șoc, infarct miocardic acut, edem pulmonar toxic, primul trimestru de sarcină, nauzee.

Efecte adverse. Hipotensiune ortostatică, cefalee, rareori – flașing, nauzee.

Blocantele canalelor de calciu ca antianginoase

Preparatele acestui grup actualmente ocupă un loc important în terapia sistematică a CPI, mai ales, cu coronarospasm în patogenie. Numărul lor este destul de mare. În această clasă se includ medicamente de diverse structuri:

- **derivații fenilalchilaminici:** verapamil, galopamil, tiapamil, prenilamină;
- **derivații dihidropiridinici:** nifedipină (de prima generație), nicardipină, felodipină, nitrendipină, isradipină, nimodipină;
- **derivații dibenzotiazepinici:** diltiazem;
- **derivații piperazinici:** cinarizină, flunarizină, lidoflazină.

Din clasa dihidropiridinelor circa 10 compuși se folosesc în tratamentul CPI. Din derivații fenilalchilaminici și dibenzotiazepinici se utilizează mai frecvent verapamilul și diltiazemul. Toate preparatele, în afară de acțiunea antianginoasă, mai posedă și acțiune antihipertensivă.

Calciu-blocantele acționează la nivelul polului intern al canalelor voltaj-dependente de calciu, în manieră similară cu procesul de stabilizare de membrană, determinând scăderea marcată a influxului de ioni de calciu, în special, la nivelul nodului sino-atrial și joncțiunii atrioventriculare. Administrarea calciu-blocantelor are drept consecință, scăderea frecvenței cardiace, a vitezei de conducere la nivel atrioventricular și a forței de contracție, care determină reducerea consumului de oxigen.

Întrucât, în cazul musculaturii netede, cuplajul „excitație-contracție" este strict dependent de influxul de calciu, medicamentele din această clasă induc un efort relaxant. Musculatura netedă vasculară și, în special, cea arterială este primordial vizată în acest caz. Efectul vasodilatator al calciu-blocantelor, cu scăderea rezistenței periferice (diminuează postsarcina) și a întoarcerii venoase, determină diminuarea presiunii intraventriculare în diastolă, cu favorizarea irigării miocardice și creșterea aportului de oxigen. Efectul vasodilatator vizează și sectorul coronarian, calciu-blocantele fiind considerate ca antianginoase de primă opțiune în angina vasospastică. Blocantele canalelor de calciu din grupa nifedipinei practic nu influențează contractilitatea miocardului și conductibilitatea, dar pot reflector spori frecvența contracțiilor cardiace. Verapamilul și diltiazemul diminuează contractilitatea miocardului, conductibilitatea și automatismul, reduc frecvența contracțiilor cardiace. Datorită acestor proprietăți, pe lângă angorul pectoral și boala hipertonică, ele se folosesc în tahiaritmii.

Actualmente sunt elaborate derivați dihidropiridinici de generația a II-a cu proprietăți farmacocinetice mai desăvârșite și mai active, ce permite de a le administra 1-2 ori pe zi și în doze mai mici ca preparatele din prima generație: nisoldipina, nicardipina, isradipina, amlodipina, felodipina. Dintre acestea, nisoldipina posedă cea mai selectivă acțiune asupra vaselor coronariene.

Domeniul principal de utilizare a BCC este terapia sistematică a CPI, deși,

nifedipina se utilizează şi pentru abolirea acceselor de angor pectoral şi puseelor hipertensive.

Reacţiile adverse la BCC sunt puţin numeroase: cefalee, greaţă, vomă, slăbiciune, care se observă de obicei la începutul tratamentului, dar cu micşorarea dozelor dispar. Uneori apar edeme ale membrelor inferioare în regiunea gleznelor. Verapamilul şi diltiazemul sunt contraindicate în dereglările conductibilităţii atrioventriculare.

Reprezentanţii:

Nifedipina. ***Farmacocinetica.*** Acţiunea preparatului se dezvoltă rapid. În cazul administrării sublinguale efectul nifedipinei se manifestă peste 5-15 min, iar pe cale orală – peste 10-30 min. Efectul maxim evoluează peste 30-90 min după administrare orală şi persistă timp de 4-6 ore. În cazul utilizării perorale 90-100% de nifedipină se absoarbe în tubul digestiv. Biodisponibilitatea absolută constituie 40-60%. 95% de nifedipină se conjugă cu proteinele plasmatice. Preparatul se supune biotransformării. În organismul uman se produc trei metaboliţi activi ai nifedipinei, care se elimină pe cale renală, doar o cantitate neînsemnată a preparatului se elimină cu masele fecale.

Farmacodinamie. Nifedipina inhibă transportul ionilor de calciu prin canalele lente de calciu a membranelor celulare în interiorul cardiomiocitelor şi celulelor musculare netede a vaselor coronariene şi periferice. Reducerea contractilităţii miocardului şi a activităţii cardiace micşorează necesarul miocardului în oxigen datorită diminuării rezistenţei vasculare periferice şi consecutiv a creşterii fluxului sanguin. Nifedipina dilată arterele coronariene spasmate, ameliorează circulaţia coronariană poststenotică în cazul obstrucţiilor aterosclerotice.

Indicaţii. Cardiopatie ischemică – angor pectoral stabil, angor vasospastic (Prinzmetal), puseuri hipertensive, sindromul Raynaud.

Contraindicaţii. Şoc cardiogen, hipersensibilitate la preparat, infarct miocardic acut, stenoza pronunţată a orificiului aortei, hipotensiune arterială marcată, sarcina şi lactaţia.

Efecte adverse. La începutul tratamentului sunt posibile: cefalee, flaşing, tahicardie, hipotensiune, edemul gambelor, vertij, fatigabilitate, rareori – nauzee, senzaţie de suprasaturaţie, diaree, prurit, urticărie, hiperplazia gingiilor, hiperglicemie tranzitorie, modificarea tabloului sanguin. În ultimii ani s-a stabilit, că nifedipina poate mări incidenţa infarctului de miocard şi a ictusului.

Amlodipina este o dihidropiridină cu absorbţie lentă şi efect prelungit, deşi se aseamănă cu nifedipina în privinţa profilului hemodinamic, amlodipina induce într-o mai mică măsură tahicardie reflexă, datorită timpului lung de înjumătăţire (35-50 de ore) şi a concentraţiei plasmatice mici.

Verapamilul acţionează primordial asupra miocardului, determinând deprimarea funcţiei cronotrope, dromotrope şi inotrope. Comparativ cu dihidropiridinele, verapamilul este mai puţin eficient în privinţa efectului vasodilatator.

Administrarea intravenoasă a verapamilului produce scăderea rezistenţei periferice, dar tahicardia reflexă este suprimată, prin efectul cronotrop negativ direct. Acţiunea antianginoasă a verapamilului este, în primul rând, rezultatul scăderii necesarului miocardic în oxigen.

Diltiazemul este un derivat dibenzotiazepinic, cu acţiune similară verapamilului. Efectul său coronarodilatator este evident, în timp ce acţiunea asupra venelor sistemice este nesemnificativă.

Beta-adrenoblocantele

Farmacologia acestor preparate a fost expusă anterior (*vezi „Adrenoblocantele"*).

Beta-adrenoblocantele realizează efect antianginos prin scăderea forţei de contracţie a miocardului şi reducerea frecvenţei cardiace, cu diminuarea consumului de oxigen. Totodată, creşterea duratei diastolei permite ameliorarea circulaţiei coronariene în zona subendocardică, prin prelungirea timpului diastolic de perfuzie. Prin acţiunea antihipertensivă, beta-blocantele contribuie suplimentar la amplificarea efectului antianginos (diminuă postsarcina).

Beta-blocantele sunt considerate ca antianginoase de a doua opţiune, utilizarea lor presupunând asocierea cu antianginoase din clasa nitraţilor. Beta-blocantele sunt indicate în angina cronică stabilă şi contraindicate în angina vasospastică. Se folosesc ca tratament de fond al cardiopatiei ischemice.

Scopul utilizării lor în angorul pectoral este simplu: înlăturarea influenţelor simpatice excesive asupra inimii în stările de stres şi limitării influenţei eferente a emoţiilor asupra sistemului cardiovascular, reducerea necesarului în oxigen şi economizarea metabolismului în urma diminuării primare a lucrului inimii.

În acţiunea curativă a preparatelor are importanţă şi inhibarea lipolizei, întrucât acizii graşi liberi exercită acţiune alterantă asupra mitocondriilor, membranelor celulare şi lizozomale. În întregime adrenoblocantele sunt mai eficiente la predominarea factorului neuro-metabolic în patogenia CPI.

Toate beta-blocantele sunt eficiente în cardiopatia ischemica, însă nici unul nu are un spectru de acţiune ideal. Reprezentanţii blocantelor β_1-adrenoreceptorilor au avantajul cardioselectivităţii, dar şi dezavantajul fenomenului de rebound după suspendarea bruscă a tratamentului. Ultimul se manifestă prin agravarea maladiei (accesele devin mai frecvente şi mai grave, apar aritmii), până la dezvoltarea infarctului de miocard, a morţii subite. Frecvenţa fenomenului „rebound" constituie 5%. Din aceste considerente, se necesită întreruperea treptată a beta-adrenoblocantelor, în special, în cazul administrării lor îndelungate – timp de 4-6 săptămâni.

Un remediu antianginos nou cu alt mecanism de acţiune este **trimetazidina**. Preparatul îmbunătăţeşte metabolismul energetic în cardiomiocite, care au fost supuse hipoxiei şi ischemiei, contribuie la utilizarea economă a ATP-lui, normalizează funcţia canalelor membranare ionice. Astfel, preparatul manifestă acţiune antihipoxantă, care se manifestă prin creşterea rezistenţei miocardului la hipoxie. La bolnavii de CPI trimetazidina reduce frecvenţa şi durata acceselor, măreşte toleranţa la eforturile fizice, permite de a micşora consumul de nitraţi. Se utilizează în tratamentul complex al CPI, profilaxia acceselor de angor pectoral. Dintre efectele adverse sunt posibile reacţiile alergice.

Tabelul 45

Indicaţiile principale pentru administrarea antianginoaselor

Nitraţii	*BCC – derivaţii dihidropiridinei*	*BCC – derivaţii fenilalchilaminei şi dibenzotiazepinei*	*Beta-adrenoblocantele*
Angor pectoral, (profilaxia şi abolirea acceselor), infarct miocardic acut, insuficienţă cardiacă cronică (nitroglicerina, dinitrat de isosorbid, molsidomina)	Angor pectoral, (profilaxia acceselor)*, boala hipertonică, boala Raynaud, insuficienţă cardiacă cronică (nifedipina etc.)	Angor pectoral, (profilaxia acceselor), boala hipertonică, aritmii cardiace (verapamil, diltiazem)	Angor pectoral, (profilaxia acceselor), boala hipertonică, aritmii cardiace, migrenă – profilaxia (propranolol, metoprolol, atenolol etc.)

Notă: **Nifedipina se utilizează, de asemenea, pentru terapia puseelor hipertensive. Pentru aceasta comprimatul se va mastica şi se va ţine în gură până la resorbţia deplină.*

Tabelul 46

Preparatele antianginoase

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Modul de administrare*
1.	Nitroglicerină Nitroglycerinum	Comprimate, câte 0,00025 şi 0,0005 g. Capsule (soluţie oleioasă de 1%), câte 0,0005 şi 0,001 g. Flacoane cu soluţie alcoolică de 1%, câte 10 ml.	Sublingual câte ½-1 comprimat (în acces). Sublingual câte 1 capsulă în caz de acces (se poate zdrobi cu dinţii). Câte 1-2 picături pe o bucăţică de zahăr sublingual.
2.	Maycor nitrospray Nitrolingual-spray Nitromintum	Aerosol dozat (180; 200; 250 şi 300 doze, o doză conţine 0,0004 nitroglicerină).	Preparatul se pulverizează sublingual (se poate repeta peste 2 min).
3.	Trinitrolong Trinitrolongum	Pelicule polimere, câte 0,001 şi 0,002 g nitroglicerină.	Se aplică pe mucoasa gingiei superioare deasupra caninilor (după mese).
4.	Isosorbid dinitrat Isosorbidi dinitratum	Comprimate, câte 0,005, 0,02, 0,03 şi 0,04 g. Pelicule polimere care conţin câte 0,02 şi 0,04 g de isosorbid dinitrat.	Câte ½-1 comprimat, 3-4 ori pe zi (până la mese). Sublingual, 0,005-0,01 g (comprimatul de zdrobit) (pentru abolirea accesului). De aplicat pe gingia anterioară de asupra caninilor (după mese), 1-3 ori pe zi.
5.	Isosorbid mononitrat Isosorbidi mononitratum	Comprimate, câte 0,01; 0,02 şi 0,04 g. Comprimate (capsule) – retard câte 0,04; 0,05; 0,06 şi 0,1 g. Fiole, soluţie de 1%, câte 1 ml.	Câte 1 comprimat, 2 ori pe zi. Câte 1 comprimat (capsulă) o dată în zi dimineaţa (după mese fără mestecare). Intravenos 1-5 ml (lent sau în perfuzie).

6.	Nifedipină Nifedipinum	Comprimate (drajee), capsule, câte 0,005; 0,01 şi 0,02 g. Comprimate (capsule) – retard, câte 0,02, 0,03, 0,04 şi 0,06 g. Flacoane cu soluţie de 1% şi 2% câte 30 ml şi 100 ml. Flacoane cu soluţie de 0,01% câte 50 ml.	Câte 1-2 comprimate (drajee), capsule 2-4 ori pe zi. Sublingual (de zdrobit) 2 comprimate, 2-3 ori pe zi. Câte 1-2 comprimate (capsule) 1-2 ori pe zi (după mese, fără zdrobire). Câte 10-20 picături, 2-4 ori pe zi. Intravenos (pentru abolirea puseului hipertensiv), infuzie lent până la 50 ml (pe parcursul a 4-8 ore)
7.	Trimetazidină Trimetazidinum	Comprimate, câte 0,02 g.	Câte 1 comprimat 2-3 ori pe zi (în timpul mesei).
8.	Validol Validolum	Comprimate, câte 0,06 g. Flacoane, câte 5 ml. Capsule, câte 0,05 şi 0,1 g.	Câte 1 comprimat sublingual, în timpul accesului. Câte 4-5 picături pe o bucăţică de zahăr. Câte 1 capsulă sublingual, în timpul accesului.

Medicamente utilizate în tratamentul infarctului miocardic acut

Infarctul miocardic este o boală acută, cauzată de apariţia a unui sau mai multor focare de necroză ischemică a miocardului în urma insuficienţei circulaţiei coronariene absolute (tromboza arterei coronariene) sau relative (spasmul vascular, producerea necesarului înalt în oxigen a miocardului pe fondalul posibilităţilor limitate brusc a circulaţiei reduse). În majoritatea cazurilor, cauza principală a infarctului este ateroscleroza vaselor coronariene (se observă la mai mult de 90% decedaţi de infarct). Mai des evoluează la persoanele cu CPI în anamneză, dar poate fi instalată brusc pe fondalul sănătăţii aparente, inclusiv la persoane tinere, de regulă, în urma suprasolicitării psihoemoţionale puternice. Necroza se dezvoltă pe parcursul a câtorva ore, dimensiunile şi localizarea depinde de calibrul arterei trombozate, are tendinţă de proliferare datorită includerii în tromboză a noilor ramuri arteriale şi reducerea posibilităţilor vascularizării colaterale. Infarctul de miocard este însoţit frecvent de dureri puternice, frica morţii, excitaţie, activarea sistemului simpato-adrenergic, spasmul arterelor coronariene şi periferice; toate acestea creează solicitare suplimentară a organului afectat şi totodată sporeşte conflictul între necesarul în oxigen şi posibilităţile asigurării lui puternic reduse. Apar aritmiile (la mai mult de 90% bolnavi) şi insuficienţa cardiacă acută, care pot duce la fibrilaţie ventriculară şi şocul cardiogen.

Obiectivele farmacoterapiei infarctului de miocard (ele trebuie să se soluţioneze în termene cât mai scurte) sunt:

a) înlăturarea deplină a sindromului de durere, fricii, senzaţiei morţii apropiate – intravenos se administrează un analgetic opioid (se preferă fentanilul, morfina sau

trimepiridina), un anxiolitic (diazepam) sau neurolepticul droperidol (dacă lipsește hipotensiunea); dacă durerile nu se abolesc – peste 20-30 min administrarea intravenoasă a analgezicului se repetă; la necesitate – amestec de protoxid de azot cu oxigen, neuroleptanalgezie. Pentru înlăturarea fricii și excitației suplimentar se poate administra diazepam.

b) micșorarea solicitării inimii, mai ales, dacă infarctul miocardic a apărut pe fondal de boală hipertonică sau a produs hipertensiune arterială (activarea sistemului simpato-adrenergic). Ușurarea condițiilor lucrului inimii afectate este una din măsurile pe larg utilizate în medicina mondială, la care cu cât mai timpuriu se apelează, cu atât este mai eficientă – infuzia prelungită intravenoasă a soluției de nitroglicerină sau de isosorbit dinitrat sub controlul tensiunii arteriale, frecvenței contracțiilor cardiace, ECG. Conform statisticii, la utilizarea timpurie a **nitroglicerinei** (în limita a 4 ore de la apariția simptomelor de infarct miocardic) infuzia soluției de nitroglicerină rapid înlătură durerea, întrerupe progresarea infarctului, micșorează dimensiunile lui și reduce frecvența apariției șocului cardiogen (cu 67%) și letalitatea (cu 47%). Metoda este contraindicată în șoc, colaps, hipotensiune arterială (100/60 mm Hg), ictus hemoragic, hipertensiune intracraniană. Efecte adverse: greață, vertij, cefalee, tahicardie, hipotensiune.

În scopul normalizării tensiunii arteriale și înlăturării pericolului de edem pulmonar se pot folosi ganglioblocantele cu durata scurtă și medie de acțiune (trepiriu, azametoniu), diuretice (furosemid), nitrați (nitroglicerină) și altele (bendazol, sulfat de magneziu etc.).

c) întreținerea funcției contractile a cordului în insuficiență, șocul cardiogen reprezintă o sarcină dificilă. Către utilizarea tradițională a glicozidelor cardiace (strofantină, digoxină, izolanidă etc.), actualmente atitudinea este negativă: majorarea contractilității miocardului este nesemnificativă sau chiar dubioasă, iar influența negativă asupra transmiterii impulsurilor, aprofundarea hipopotasemiei și creșterea excitabilității cardiace înrăutățește sau provoacă tulburări de ritm periculoase. În cazul scăderii bruște a volumului sistolic și minut-volumului cardiac, în șocul cardiogen preferință se acordă utilizării prudente a preparatelor cardiostimulatoare (dopamină, dobutamină etc.). Pentru combaterea hipotensiunii se pot folosi, de asemenea, norepinefrina, fenilefrina, soluțiile perfuzabile (dextranii 40, 70 etc.), glucocorticoizii (prednisolonul, dexametasona, hidrocortizonul), angiotenzinamida etc. Pentru evitarea edemului pulmonar se efectuează perfuzie cu amestec de soluții de nitroglicerină și dopamină. În scopul alimentării miocardului se utilizează glucoză cu insulină pentru înlăturarea din metabolism a acizilor grași, oxidarea cărora necesită mai mult oxigen. Inhalarea oxigenului pe tot parcursul terapiei infarctului de miocard se consideră obligatorie.

d) ***terapia trombolitică*** este o metodă medicamentoasă de combatere a ocluziei arterei coronariene prin tromb. Circulația coronariană se restabilește mai ușor atunci, când de la debutul maladiei a trecut nu mai mult de 3 ore. De aceea, fibrinoliticul se va administra la etapa prespitalicească. În lipsa contraindicațiilor (hemoragie, ulcer gastroduodenal), în primele zile (1-3 zile) se administrează în perfuzie intravenoasă ***fibrinolizina*** (20-40 mln UA), ***alteplaza*** (100 mg), ***prourokinaza*** (8 mln UA sau

80 mg), ***reteplaza*** (10 UA), ***streptokinaza*** (1,5 mln UA), ***tenecteplaza*** (0,5 mg/kg) etc. Toate fibrinoliticele se utilizează în asociere cu acid acetilsalicilic, de asemenea, concomitent cu heparina nefracționată (standardă). Anticoagulantele cu acțiune directă se utilizează pentru sporirea eficienței terapiei trombolitice. Tratamentul se efectuează sub controlul indicelui protrombinic.

e) ***terapie anticoagulantă***: heparina nefracționată se administrează intravenos câte 60 UA/kg (nu mai mult de 4000 UA) în bolus, apoi în perfuzie. Pot fi utilizate heparinele cu masă moleculară mică administrate subcutan: ***nadroparină de calciu*** (câte 0,3 ml o dată/zi); ***dalteparină, enoxaparină*** (câte 40 mg o dată/zi).

Anticoagulantele se administrează tuturor bolnavilor cu infarct miocardic presupus și care nu prezintă contraindicații. Tratamentul combinat al acidului acetilsalicilic cu un preparat fibrinolitic este „standardul de aur" în tratamentul infarctului.

f) în scopul reducerii activității cardiace și în tahicardie este indicată utilizarea ***beta$_1$-adrenoblocantelor***. Beta-blocajul intravenos de urgență îmbunătățește relația miocardică de cerere-ofertă în oxigen, atenuează durerea, reduce dimensiunile infarctului și scade incidența aritmiilor ventriculare severe. Terapia cu beta-blocantele după infarct este utilă pentru majoritatea pacienților, deoarece reduce ischemia recurentă și reinfarctizarea, cu excepția cărora le este în mod special contraindicată. În practica medicală se utilizează următoarele beta-blocante intravenos: atenolol, metoprolol, propranolol, talinolol etc. Beta-blocantele se administrează intravenos în doze mici sub controlul TA, FCC, conductibilității cardiace, simptomelor insuficienței cardiace și semnelor de bronhospasm.

Administrarea beta-adrenoblocantelor în infarctul miocardic este contraindicată în blocul atrioventricular, insuficiența cardiacă, tensiunea arterială sistolică mai mică de 100 mm Hg, bradicardie (pulsul mai puțin de 55), deoarece în insuficiența formării impulsurilor în nodul sinusal, ele pot produce stopul cardiac. Sunt contraindicate și în cazul astmului bronșic în anamneză.

g) una din sarcinile urgente în infarctul de miocard este combaterea aritmiilor. Aritmiile de diversă localizare și intensitate se observă în infarctul de miocard la 9 bolnavi din 10. Deosebit de tipice și periculoase sunt aritmiile de proveniență ventriculară: extrasistolele politopice și frecvente, tahicardia ventriculară permanentă și paroxistică, de asemenea, tahicardia nodulară și dereglări de tip atrial, dacă conduc la tulburări hemodinamice pronunțate. Toate acestea sunt indicații vitale pentru utilizarea remediilor antiaritmice.

Aritmiile ventriculare:

- Extrasistole ventriculare: *lidocaină, tosilat de bretiliu, amiodaronă, propafenonă, mexiletină, beta-blocante.*
- Tahicardia ventriculară: *lidocaină, tosilat de bretiliu, amiodaronă, propafenonă, flecainidă etc.*

Aritmiile supraventriculare:

- Extrasistole atriale: *chinidină, propafenonă, amiodaronă.*
- Tahicardia paroxistică supraventriculară: *verapamil, propafenonă, amiodaronă, flecainidă.*
- Flutter-ul atrial și fibrilația atrială: *digoxină în asociere cu beta-blocant.*

Profilaxia recidivei fluterului atrial se va face după caz cu *chinidină, verapamil, sotalol, amiodaronă.*

Tulburări de conducere:

- Blocul A-V de gradul I și II Wenchelbach: *atropină* 0,5 mg intravenos, apoi 1-1,5 mg în 24 ore / perfuzie intravenoasă.
- Blocul A-V de gradul II Mobitz și gradul III: *atropină* și *hidrocortizon*, în caz de persistență a unui ritm prea rar – *isoprenalină* intravenos.
- Blocul A-V de gradul II și III: inițial *isoprenalină* intravenos.

h) utilizarea inhibitoarelor enzimei de conversie reduce mortalitatea secundară infarctului, favorizează o remodelare ventriculară limitată, reducând formarea anevrismelor ventriculare sau întinderea lor, contribuie la controlul și tratamentul insuficienței ventriculare. Aceste preparate trebuie prescrise în primele 24 de ore tuturor pacienților cu infarct miocardic cu insuficiență cardiacă dovedită (după alți autori la 2-3 zile după debut). Tratamentul începe cu administrarea perorală a dozelor mici, care treptat se măresc până la atingerea dozelor recomandate sau maximal tolerate. Se utilizează următoarele preparate: *captopril, lisinopril, ramipril, trandolapril, enalapril etc.*

i) alte măsuri sunt îndreptate spre normalizarea echilibrului electrolitic și stării acido-bazice („soluție repolarizantă", panangină, hidrocarbonat de sodiu etc.), îmbunătățirea proprietăților reologice sanguine (dextran 70, pentoxifilină etc.), înlăturarea și profilaxia vomei (triftazină, droperidol, haloperidol, metoclopramidă etc.), restabilirea funcției renale (terapia infuzională, furosemid etc.).

Astfel se prezintă în linii generale strategia efectuării terapiei intensive a bolnavilor cu infarct miocardic în cea mai periculoasă perioadă acută.

8.2. Antihipertensivele

Medicația antihipertensivă cuprinde medicamente aparținând unor grupe chimice și farmacologice variate capabile să scadă tensiunea arterială mărită, ca urmare a diminuării rezistenței vasculare periferice și/sau scăderii debitului cardiac.

Hipertensiunea arterială este una dintre cele mai răspândite maladii cardiovasculare. De această maladie sufără circa 10-30% populație, totodată, mai des se întâlnește în țările industrial dezvoltate ale Europei, Americii de Nord, de asemenea, a Japoniei. Hipertensiunea arterială poate duce la infarctul miocardic, ictusuri, insuficiență cardiacă cu tulburări de ritm, insuficiență renală. De aceea, tratamentul cu succes al hipertensiunii arteriale simultan devine și metodă de profilaxie a acestor stări critice. După recomandarea Comitetului de experți al OMS (1999), indicele principal al hipertensiunii este valoarea tensiunii sistolice de 140 mm Hg și mai mult și a celei diastolice de 90 mm Hg și mai mult.

Majorarea tensiunii arteriale poate fi primară, fără oarecare dereglări ale funcției organelor interne. Aceasta este boala hipertonică, sau hipertensiunea esențială ca unitate nozologică de sine stătătoare. Hipertensiunea arterială poate apare secundar în urma proceselor patologice, ca simptom al altor boli (există mai mult de 50). Acestea sunt hipertensiunile secundare sau simptomatice. Ele pot fi cauzate de afectarea SNC, rinichilor, vaselor magistrale, tulburărilor endocrine, utilizarea îndelungată a unor medicamente.

Hipertensiunea arterială esențială constituie circa 80% din toate hipertensiunile arteriale, restul sunt hipertensiuni secundare (renale – circa 10%, endocrine – 5% etc.).

În linii generale, nivelul tensiunii arteriale este determinat de interacțiunea a trei factori:

a) tonusului vascular (în temei a segmentului precapilar), care determină rezistența vasculară periferică;

b) funcției de pompă a inimii, care determină volumul sistolic (bătaie) și minut-volumul;

c) volumului circulant al sângelui.

Medicația antihipertensivă se adresează în deosebi hipertensiunii arteriale esențiale. Bine condus, tratamentul antihipertensiv reușește de cele mai multe ori să mențină valorile tensionale cât mai apropiate de cele normale, împiedicând apariția complicațiilor și permițând bolnavilor să ducă o viață obișnuită.

Valorile tensionale peste care se recomandă medicația antihipertensivă sunt de peste 140-160 mm Hg TA sistolică și 80-90 mm Hg TA diastolică. La persoanele ce prezintă factori de risc (diabet, cardiopatie ischemică etc.) se recomandă inițierea tratamentului antihipertensiv la valori ale maximei de 140 mm Hg.

La persoanele vârstnice (peste 60 de ani) tratamentul este recomandat la valori ale maximei peste 160 mm Hg, deoarece valorile tensionale coborâte pot induce hipoperfuzia organelor interne.

Întrucât hipertensiunea arterială se asociază frecvent cu alte afecțiuni, în deosebi cardiovasculare, alegerea medicației antihipertensive va avea un caracter individualizat, ținându-se seama de situația clinică globală. Astfel, la hipertensivii cu insuficiență cardiacă nu se administrează propranolol (are și efect inotrop negativ), la cei ce au anevrism de aortă trebuie evitate medicamentele ce cresc debitul cardiac, la cei cu cardiopatie ischemică nu se administrează antihipertensive ce cresc consumul miocardic de oxigen etc.

În funcție de ***mecanismul principal de acțiune***, medicamentele antihipertensive se clasifică în:

A. Antihipertensivele neurotrope:

I. ***Inhibitorii simpatici cu acțiune centrală:*** clonidină, metildopă, guanfacină, guanabenz; moxonidină, rilmenidină (agoniști ai adrenoreceptorilor α_2 presinaptici și/sau imidazolici presinaptici).

II. ***Simpatolitice:*** reserpină, guanetedină, pempidină, guanadrel, bretiliu tosilat etc.

III. ***Ganglioblocante:*** trimetafan, trepiriu, hexametoniu, azametoniu etc.

IV. ***Alfa-adrenolitice:*** *alfa$_1$-adrenolitice*: prazosină, doxazosină, terazosină, trimazosină, alfuzosină; *alfa$_1$- și alfa$_2$-adrenolitice:* fentolamină, fenoxibenzamină, tolazolină, proroxan, clorpromazină, droperidol, dihidroergotamină etc.

V. ***Beta-adrenolitice:*** propranolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, timolol, atenolol, metoprolol, talinolol, acebutolol, alprenolol, bisoprolol, betaxolol, sotalol, celiprolol, nebivolol;

— ***beta-adrenolitice neselective:***

a) fără activitate simpatomimetică intrinsecă: propranolol, nadolol, sotalol, timolol, cloranolol etc.;

b) cu activitate simpatomimetică intrinsecă: oxprenolol, penbutolol, lopindolol, pindolol;

c) cu acțiune vasodilatoare: pindolol, dilevalol, carteolol.

— ***beta-adrenolitice selective:***

a) fără activitate simpatomimetică intrinsecă: betaxolol, binoprolol, esmolol, nebivolol etc.;

b) cu activitate simpatomimetică intrinsecă: atenolol, metoprolol, acebutolol, talinolol;

c) cu acțiune vasodilatatoare: celiprolol, acebutolol, bevantolol, nebivalol.

VI. Alfa+beta-adrenolitice: labetolol, proxodolol, carvedilol.

VII. Antiserotoninice: ketanserină.

VIII. Inhibitorii simpatici cu acțiune mixtă: urapidil.

B. Antihipertensivele miotrope (vasodilatatoare)

I. Directe:

a) arteriodilatatoare: hidralazină, diazoxid, minoxidil, dihidralazină;

b) venodilatatoare: bendazol, nitroglicerină, isosorbid dinitrat, isosorbid mononitrat.

c) arterio- și venodilatatoare: nitroprusiat de sodiu.

II. Blocantele canalelor de calciu:

Selective:

a) derivații fenilalchilaminei: verapamil, tiapamil, galopamil.

b) derivații dibenzotiazepinei: diltiazem.

c) derivații dihidropiridinei: nifedipină, amlodipină, isradipină, lacidipină, nicardipină, nisoldipină, nitrendipină, nimodipină, felodipină etc.

Neselective:

a) difenilpropilamine: prenilamină, perhexilină;

b) fenilpiperazine: cinarizină, flunarizină, lidoflazină, trimetazidină;

c) alte structuri: bepridil, benciclan.

În funcție de specificitatea de organ și țesut și acțiunea dominantă, blocantele canalelor de calciu se clasifică:

— ***predominant vasodilatatoare arteriolare periferice (antihipertensive)****: tip nifedipină;*

— ***predominant vasodilatatoare coronariene (antianginoase):*** *tip diltiazem;*

— ***predominant deprimante cardiace, pe miocardul contractil și țesutul nodal (antiaritmice)****: tip verapamil.*

III. Activatoarele canalelor de potasiu: nicorandil, pracidil, diazoxid, minoxidil, cromakalim.

IV. Diverse: sulfat de magnesiu, bendazol.

C. Antihipertensivele cu influență asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron:

I. inhibitorii secreției reninei: beta-adrenoliticele;

II. antagoniștii reninei (specifici sau prin anticorpi antireninici): aliskiren, remikiren.

III. inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei (IECA): captopril, enalapril, lizinopril, spirapril, ramipril, perindopril, moexipril, benazepril, alacepril, trandolapril, cvinalapril etc.

IV. antagoniştii receptorilor angiotensinici (AT-1): losartan, valsartan, eprosartan, irbesartan, telmisartan, candesartan etc.

V. antagoniştii aldosteronului: spironolactonă, triamteren, amilorid.

VI. inhibitorii vasopeptidazelor: omapatrilat.

D. Antihipertensivele cu influenţă asupra echilibrului hidrosalin (ce scad volumul sanguin - diureticele):

a) tiazidice şi similare farmacologic: hidroclorotiazidă, clortalidon, indapamid, xipamid etc.;

b) de ansă: furosemid, torasemid, bumetanid, acid etacrinic;

c) antialdosteronice: spironolactonă, amilorid, triamteren.

Preparate diuretice combinate:

Triampur[R] (triamteren + hidroclorotiazidă);

Amiloreti[R] (amilorid + hidroclorotiazidă).

Preparate antihipertensive combinate:

Trirezid K[R] (reserpină + dihidralazină + hidroclorotiazidă + clorură de potasiu);

Adelfan[R] (reserpină + dihidralazină);

Tenoric[R] (atenolol + oxodolină);

Adelfan-ezidrex[R] (reserpină + dihidralazină + hidroclorotiazidă);

Normatens[R] (reserpină + clopamid + dihidroergotoxină);

Neocristepin[R] (reserpină + clortalidon + dihidroergocristină);

Sinepres[R] (reserpină + dihidralazină + dihidroergotoxină);

Cozaar[R] (losartan + hidroclortiazidă);

Colbeta[R] (atenolol + nifedepină) etc.

Antihipertensive nespecifice: tranchilizante, sedative, hipnotice în doze mici, spasmolitice (papaverină, drotaverină, vincapan etc.).

Antihipertensive inhibitoare ale funcţiei simpatice

Antihipertensivele inhibitoare ale funcţiei simpatice prin acţiune centrală

Antihipertensivele inhibitoare ale funcţiei simpatice prin acţiune centrală realizează efect antihipertensiv prin acţiune agonistă asupra receptorilor alfa$_2$-adrenergici presinaptici de la nivelul hipotalamusului, bulbului rahidian şi nucleului tractului solitar, inclusiv, centrul vasomotor şi realizează efect inhibitor asupra eliberării presinaptice de adrenalină şi noradrenalină. Ca urmare, se constată diminuarea hipersimpaticotoniei centrale şi periferice, care se traduce prin scăderea rezistenţei vasculare periferice, debitului cardiac şi frecvenţei cardiace, consecutiv constatându-se reducerea tensiunii arteriale sistolice şi diastolice (Figura 14).

Clonidina este un preparat cu acţiune puternică şi rapidă. Clonidina scade tensiunea arterială datorită micşorării volumului bătae şi minut-volumului produse de diminuarea frecvenţei cardiace şi dilataţiei vaselor capacitive, totodată, de scăderea rezistenţei vasculare periferice.

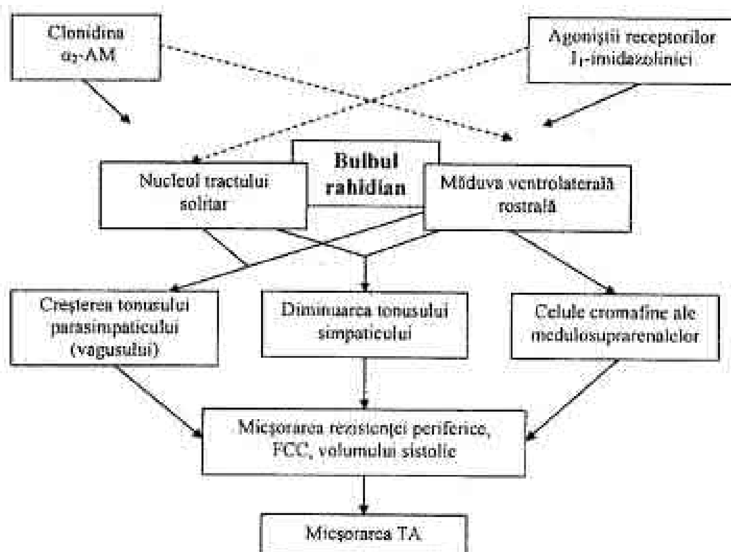


Fig. 14. *Mecanismul de acţiune al antihipertensivelor cu acţiune centrală (V. Ghicavîi şi colab., 2010)*

Clonidina se administrează în forme moderate şi severe de hipertensiune, oral, 0,15 – 0,30 mg de 2 ori/zi, obligatoriu în asociere cu un ***diuretic*** (pentru că determină retenţie hidrosalină). Există, de asemenea, şi discuri pentru administrare transcutanată, care eliberează lent ***clonidină*** timp de 7 zile.

În urgenţe, se administrează clonidină injectabil i.v., în doză de 0,15-0,30 mg.

Efecte adverse: sedare, depresie, uscăciunea gurii, bradicardie, constipaţie, mai rar hipotensiune ortostatică, uneori agitaţie, insomnie, tremor. La suprimarea bruscă a tratamentului poate să apară criză hipertensivă, encefalopatie, tahicardie, aritmie, dureri abdominale (sindromul Rebound), situaţie în care se recomandă administrarea intravenoasă a unui ***alfa blocant (fentolamină)***.

Metildopa – este convertită prin decarboxilare în ***alfa metil noradrenalină***, care acţionează ca un neurotransmiţător fals la nivelul structurilor alfa$_2$- adrenergice din SNC, provocând scăderea tonusului simpatic central şi periferic. Ca urmare, apare depleţie de noradrenalină, dopamină şi serotonină în terminaţiile simpatice.

Efectul hipotensiv este legat, în primul rând, de vasodilataţie şi reducerea rezistenţei vasculare, mai puţin – de diminuarea frecvenţei cardiace, volumului bătaie, reîntoarcerii venoase. Dilată vasele renale, majorează circulaţia renală şi diureza. Acţiunea periferică a metildopei este foarte importantă şi constă în includerea mecanismelor de susţinere a homeostaziei patologice, direcţionate spre restabilirea tensiunii arteriale înalte obişnuite (retenţia Na^+ şi apei, sporirea producerii de renină etc.).

Se indică în forme moderate şi severe de hipertensiune arterială esenţială (în asociere cu un diuretic, deoarece determină retenţie hidrosalină) şi în hipertensiunea secundară de cauză renală, în asociere cu ***furosemid*** şi ***dihidralazină*** (alte două ***antihipertensive*** care nu reduc semnificativ fluxul renal).

Dozele indicate sunt de 250 mg de 2 ori/zi, cu creştere progresivă la interval de 7 zile, până la 500-1000 mg de 2 ori/zi.

Efecte adverse: sedaţie, care se manifestă prin oboseală, neatenţie, dereglări ale concentrării atenţiei, somnolenţă, modificări ale structurii somnului în folosul celui paradoxal. Deseori se observă xerostomie, înfundarea nasului, vertij cauzate de hipotensiune ortostatică, depresie, diaree.

Aceste reacţii adverse se întâlnesc mai des la vârstnici.

Guanfacina – este antihipertensiv care acţionează prin inhibiţie simpatică centrală, care se indică în formele moderate şi severe de hipertensiune arterială esenţială, în doză iniţială de 1 mg/zi, care cresc apoi în funcţie de răspuns, până la 3 mg/zi. Din acelaşi considerent, se asociază obligatoriu un diuretic. Diferă de clonidină prin durată mai lungă de acţiune.

Dintre ***efectele adverse***, care mai des se înregistrează la debutul tratamentului, sunt reprezentate de uscăciunea gurii, somnolenţă, astenie, constipaţie, vertij, ameţeli, parestezii, cefalee, hipotensiune ortostatică.

Guanabenz – posedă acelaşi mecanism de acţiune ca şi preparatele precedente. Se administrează oral, iniţial 25 mg/zi, în două prize, apoi doza va fi majorată progresiv, după 8-10 zile, la 12,5 mg de 3 ori/zi (doza maximă admisă este de 25 mg de 3 ori/zi). Se asociază obligatoriu un diuretic.

Efectele adverse cele mai frecvente sunt uscăciunea gurii cu senzaţie de sete, somnolenţă, apatie, mai rar constipaţie, hipotensiune arterială, tulburări sexuale. La pacienţii cu ateroscleroză şi insuficienţă circulatorie cerebrală, dozele iniţiale trebuie reduse la jumătate, faţă de cele uzuale.

Stimulatorii receptorilor imidazolinici. Agoniştii receptorilor imidazolinici, similar clonidinei, acţionează la nivelul sistemului nervos central, însă stimulează nu alfa$_2$ - adrenoreceptorii, dar aşa-numiţii „receptori imidazolinici" (I_1-receptori) specifici pentru ei. Aceşti receptori sunt localizaţi în partea ventrală a trunchiului cerebral şi stimularea lor duce la scăderea tensiunii arteriale analogic clonidinei prin excitarea alfa$_2$-adrenoreceptorilor.

Moxonidina, stimulatorul receptorilor imidazolinici, manifestă acţiune hipotensivă exprimată, fiind bine tolerată.

Se utilizează în toate formele de hipertensiune arterială, însă este mai eficientă în hipertensiunea arterială de gravitate uşoară şi medie.

Efectele adverse: vertij, cefalee, xerostomie, edemul extremităţilor inferioare, somnolenţă moderată.

Neurosimpatolitice

Prin neurosimpatolitice se inteleg substante ce diminuă activitatea sistemului nervos simpatic prin modificarea eliberării sau a recaptării neuromediatirilor.

După locul de acţiune predominantă, neurosimpatoliticele se clasifică astfel:

a) Neurosimpatolitice centrale – clonidina, alfa-metil DOPA;

b) Neurosimpatolitice periferice – reserpina, guanetidina.

Reserpina – realizează efect antihipertensiv prin inhibarea recaptării catecolaminelor (*dopamină, noradrenalină, adrenalină*) în veziculele de depozit din terminaţiile simpatice centrale şi periferice. Ca urmare, scade tonusul simpatic, cu scăderea rezistenţei vasculare periferice, a debitului cardiac şi tensiunii arteriale; prin acţiune centrală, *reserpina* provoacă sedare, depresie şi tulburări extrapiramidale.

Reserpina este unul din cei 50 de alcaloizi care se conţin în rădăcina plantei *Rauwolfia*, care din antichitate se utiliza în medicina populară pentru tratamentul maladiilor cardiovasculare şi psihice. Sub influenţa reserpinei fondul de catecolamine din granulele terminaţiilor adrenergice se epuizează treptat, se micşorează cantitatea de mediator eliberată la venirea impulsurilor. Acţiunea similară se răspândeşte nu numai în terminaţiile simpatice periferice, dar şi asupra celulelor cromafine ale medulosuprarenalelor, fibrelor adrenergice în SNC.

Deopotrivă cu catecolaminele, în SNC se epuizează şi rezervele de serotonină. În urma acţiunii centrale a reserpinei scade reactivitatea centrului vasomotor, sistemului limbic, formaţiunei reticulate a bulbului rahidian, care activează segmentele superioare ale SNC. Datorită acesteia se manifestă efectul psihosedativ pronunţat, care devine piedică în tratamentul bolii hipertonice în cazul necesităţii majorării dozelor. Pe de altă parte, acţiunea sedativă moderată, dimpotrivă este benefică deoarece diminuează reactivitatea centrului vasomotor la diverşi factori psihogeni excitanţi. Acţiunea hipotensivă a reserpinei evoluează peste 1-2 săptămâni de la începutul tratamentului – termen necesar pentru epuizarea suficientă a catecolaminelor prin utilizarea dozelor terapeutice ale preparatului. De menţionat, că această acţiune este stabilă şi se păstrează diminuându-se lent, pe parcursul a 3-4 săptămâni şi mai mult după suspendarea preparatului. Fenomenul Rebound lipseşte. În întregime, reserpina se poate referi la remediile hipotensive slabe şi, de regulă, ea este parte componentă a preparatelor combinate (Adelfan[R], Trirezid[R] etc.). Avantajul preparatului este lipsa pericolului de colaps ortostatic, care în asociere cu efectul hipotensiv stabil îl face confortabil în tratamentul ambulator.

Reserpina intră în componenţa Raunatinei (Rauvazan[R]) – preparat care conţine suma alcaloizilor din *Rauwolfie*. Efectul hipotensiv al acestui preparat evoluează şi mai lent, dar este însoţit de un număr mai mic de reacţii adverse, care sunt proprii reserpinei.

Reserpina se indică în formele uşoare şi în cele moderate de hipertensiune, oral, 0,25-0,50 mg/zi, în priză unică şi în asociere cu un diuretic. Efectul este deplin după 1-2 săptămâni şi se menţine între una şi 6 săptămâni după întrerupere.

În urgenţe, *reserpina* se administrează intravenos, 2,5-5 mg, repetat după 4-6 ore.

Reacţiile adverse: sedare, depresie, tulburări extrapiramidale, ginecomastie, galactoree, pirozis, diaree, reactivarea eventualelor leziuni ulceroase, congestie nazală, retenţie hidrosalină, creşterea tonusului bronhiilor, bradicardie cu blocuri de transmisie posibile.

Guanetidina acţionează prin blocarea terminaţiilor simpatice periferice de la nivelul cordului şi vaselor, deoarece stabilizează membrana, provocând bloc presinaptic (pătrunde în terminaţiile simpatice, folosind mecanismul de recaptare al catecolaminelor şi se acumulează în acestea, blocând eliberarea neurotransmiţătorului).

Se indică în formele severe sau rezistente de hipertensiune, în asociere cu un diuretic, oral, în doză iniţială de 10-20 mg/zi, apoi se majorează doza zilnică cu 10 mg, la interval de o săptămână, până la normalizarea tensiunii, apoi se continuă cu doze de întreţinere de 20-30 mg/zi.

Poate provoca hipotensiune ortostatică, bradicardie, scăderea contractilităţii miocardice, agravarea cardiopatiei ischemice, edeme, bronhospasm, depresie, tremor.

Antihipertensive inhibitoare ale ganglionilor simpatici (ganglioplegice)

Antihipertensivele inhibitoare ale ganglionilor simpatici blochează competitiv receptorii nicotinici ai ganglionilor vegetativi, determinând scăderea tonusului simpatic periferic, cu vasodilatație, scăderea rezistenței vasculare periferice, a debitului cardiac și tensiunii arteriale. Se utilizează numai în terapia urgențelor hipertensive și numai în administrare parenterală.

Ganglioplegicele paralizează neselectiv ganglionii vegetativi (simpatici și parasimpatici). Îndepărtarea controlului simpatic vasomotor și cardiostimulator duce în final la scăderea marcată a tensiunii arteriale cu caracter ortostatic pronunțat. Paralizia brutală neselectivă și în general prelungită a ganglionilor vegetativi explică multitudinea reacțiilor adverse și limitează utilizarea clinică a acestor medicamente. Efectul antihipertensiv se datorează reducerii fluxului de impulsuri vasoconstrictoare, cu dilatarea vaselor și micșorarea pre- și postsarcinii, rezistenței periferice, volumului de sânge circulant, minut-volumului. Preparatele de scurtă durată (trimetafan, trepiriu) se folosesc în: hipotensiune dirijată, pusee hipertensive, eclampsie, nefropatia gravidelor; preparatele cu durată medie și lungă se utilizează în: hipertensiune arterială (rar), pusee hipertensive, edem pulmonar cu hipertensiune în circuitul mic, eclampsie, ulcer gastroduodenal (rar), dereglări ale circulației periferice.

Camsilatul de trimetafan realizează efect antihipertensiv puternic, prin acțiune ganglioblocantă și vasodilatatoare musculotropă slabă.

Se indică în intervenții neurochirurgicale (pentru realizarea hipotensiunii controlate), în tratamentul edemului pulmonar acut și în urgențele hipertensive (HTA cu anevrism disecant de aortă), în perfuzie i.v. cu doze între 0,3-6 mg/min; este obligatorie supravegherea continuă a TA, ECG.

Antihipertensivele blocante ale receptorilor alfa-adrenergici (alfa-adrenoblocante)

Alfa-adrenoblocantele blochează selectiv sau neselectiv receptorii adrenergici de la nivel vascular, provocând vasodilatație și scăderea rezistenței vasculare.

Acțiunea antihipertensivă a alfa-adrenoblocantelor este îndreptată practic la diminuarea numai a unei componente a tensiunii arteriale – rezistenței vasculare. Progresul în acest domeniu al farmacoterapiei este legat de elaborarea preparatelor, care selectiv blochează receptorii afla$_1$-adrenergici postsinaptici.

Fentolamina – este un afla-adrenoblocant neselectiv, care determină scăderea tensiunii arteriale prin efect vasodilatator, cu scăderea rezistenței vasculare periferice. Posedă efect vasodilatator musculotrop nepronunțat.

Se indică în criza hipertensivă din feocromocitom și în cea provocată de întreruperea bruscă a tratamentului cu *clonidină*, în administrare i.v., inițial 5-10 mg, apoi în perfuzie i.v. cu 0,1-0,2 mg/minut.

Prazosina – blochează selectiv receptorii alfa$_1$-adrenergici situați postsinaptic de la nivelul musculaturii netede vasculare, cu scăderea rezistenței vasculare periferice. Nu prezintă nici un fel de acțiune asupra receptorilor presinaptici (alfa$_2$), care pot fi acționați de noradrenalină, fapt ce duce la scăderea eliberării ulterioare de mediator și explică absența tahicardiei și a hipersecreției de renină (efecte de tip beta-adrenergic, care apar ca răspuns la scăderea tensiunii).

Eficacitatea alfa$_1$-adrenoliticelor se apreciază destul de înalt în tratamentul bolii hipertonice, insuficienţei cardiace congestive şi hipertrofiei ventriculului stâng. Se presupune, că prazosina deopotrivă cu efectul adrenolitic, posedă acţiune miotropă directă moderată asupra musculaturii netede. Practic nu penetrează bariera hemato-encefalică şi este lipsită de acţiunea centrală. Avantajul prazosinei este, de asemenea, influenţa pozitivă asupra metabolismului lipidic în tratamentul îndelungat: nivelul colesterolului, lipoproteinelor de densitate joasă şi foarte joasă scade cu 10-20%, trigliceridelor – cu 15%.

Datorită capacităţii prazosinei de a reduce pre- şi postsarcina, utilizarea ei este indicată bolnavilor cu insuficienţă cardiacă, stază în vasele pulmonare, insuficienţă renală. În ultimul caz este important că masa principală de preparat şi metaboliţii ei se elimină cu bila. Lipsa influenţei esenţiale asupra metabolismului glucidic permite utilizarea la pacienţii cu diabet zaharat fără corectarea dozelor de insulină. Prazosina poate fi utilizată şi în cazul hipertensiunii la gravide.

Se indică în hipertensiunea esenţială şi în cea secundară de cauză renală, în monoterapie la cei la care sunt contraindicate diureticele (diabet, gută) şi beta adrenoblocantele (astm, diabet, vasculopatii periferice).

Iniţial, se administrează o doză de 0,5 mg, seara la culcare, după care pacientul rămâne în poziţie de clinostatism (apare hipotensiune ortostatică severă), apoi se continuă cu 0,5 mg de 2 ori/zi şi se majorează doza pentru o priză cu 0,5 mg la intervale de 3-7 zile, până se normalizează valorile tensionale (uzual, se utilizează doze de 3-20 mg/zi, fracţionat în 2 prize).

Dintre **reacţiile adverse**, cel mai frecvent se înregistrează „efectul de prima doză”, datorat hipotensiunii ortostatice şi tradus prin ameţeli, palpitaţii, stare de leşin, mai rar, sincopă; rareori, pot să apară cefalee, somnolenţă, greaţă, vomă, depresie, prurit, înfundarea nasului, xerostomie, somnolenţă, poliartrită.

Alte indicaţii ale alfa$_1$-adrenoblocantelor adrenergice selective sunt obstrucţia urinară prin hipertrofie de prostată (unde se utilizează doxazosina, în doză de 1-16 mg/zi, oral), afecţiunile vasculopastice şi insuficienţă cardiacă congestivă, în asociere cu substanţe inotrop pozitive şi diuretice.

Alţi reprezentanţi ai grupei diferă în temei prin farmacocinetică.

Antihipertensive blocante ale receptorilor beta-adrenergici (beta-adrenoblocante)

Beta-adrenoblocantele blochează selectiv sau neselectiv receptorii beta- adrenergici, determinând scăderea contractilităţii şi frecvenţei cardiace (şi, ca urmare, a debitului cardiac), scăderea tonusului simpatic periferic (prin blocarea unor structuri beta-adrenergice centrale), scăderea secreţiei de renină (prin blocarea receptorilor beta-juxtaglomerulari) şi inhibarea eliberării de catecolamine din terminaţiile simpatice (prin blocarea receptorilor beta$_2$-presinaptici, în cazul beta- adrenoblocantelor neselective) (fig. 15).

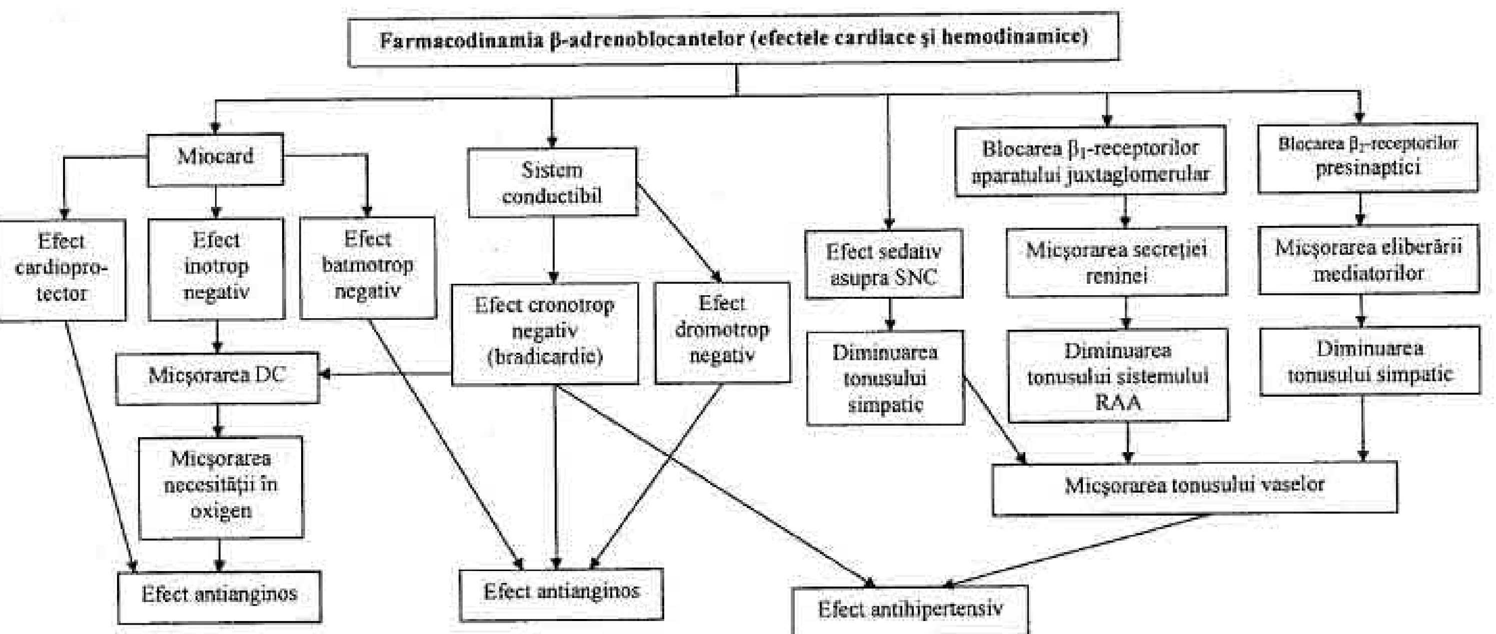


Fig. 15. *Beta-adrenoblocantele ca antihipertensive (D. A. Harchevici, 2010)*

Indicațiile beta-adrenoblocantelor:

— HTA stadiul I și HTA la tineri, ca monoterapie și în asociere cu alte categorii de antihipertensive, în celelalte forme de hipertensiune;

— Puseul hipertensiv din feocromocitom, în asociere cu fentolamina;

— Reducerea hipertensiunii portale din ciroza hepatică, pentru a reduce frecvența și gravitatea sângerărilor din varicele esofagiene;

— Glaucom (determină reducerea presiunii intraoculare);

— Angina cronică stabilă și infarctul miocardic acut fără instabilitate hemodinamică (pentru efectul antianginos);

— Tahiaritmiile supraventriculare (pentru efectul antiaritmic);

— Cardiomiopatia hipertrofică.

Reacții adverse comune ale beta-blocantelor: scăderea frecvenței sinusale, încetinirea conducerii atrioventriculare, deprimarea contractilității miocardice, spasme vasculare periferice, bronhospasm, control dificil al glicemiei la diabetici prin scăderea toleranței la glucoză și amplificarea acțiunii medicației hipoglicemiante, creșterea concentrației plasmatice a trigliceridelor și scăderea fracțiunii HDL; grupa reacțiilor adverse legate de acțiunea centrală a preparatelor, care penetrează bariera hematoencefalică (propranolol, pindolol, metoprolol, betaxolol etc. - solubile în lipide): dereglări de somn, vise anxioase, somnolență, oboseală, depresie, cefalee, rar halucinații, la pacienții cu patologia digestiei: tulburări dispeptice, rar-hipoglicemie. La suspendarea bruscă a preparatului – fenomenul rebound (evoluția crizei hipertensive, acceselor de angor pectoral la pacienții cu cardiopatie ischemică, acceselor de tahiaritmie).

Beta-adrenoblocantele sunt **contraindicate** în bradicardie sinusală, bloc atrioventricular, insuficiență cardiacă pronunțată, astm, diabet zaharat, obezitate, vasculopatii periferice.

Reprezentanți:

Propranolol – este un beta-adrenoblocant neselectiv cu proprietăți antiaritmice, se administrează oral, inițial 80 mg/zi și se majorează progresiv până la 120-240 mg/zi, fracționat în 3 prize.

Oxprenolol – beta-adrenoblocant neselectiv cu acțiune benefică și în afecțiunile spastice vasculare, se administrează pe cale orală, 80 mg/zi, fracționat în două prize.

Pindolol este un beta-adrenoblocant neselectiv, care se administrează oral, 5 mg de 3 ori/zi.

Metoprolol – $beta_1$-adrenoblocant cardioselectiv, are avantajul că nu provoacă spasme bronșice și vasculare periferice (nu blochează receptorii $beta_2$). Ca antihipertensiv, se administrează oral, în doză de 50-200 mg de 2 ori/zi.

Atenolol – $beta_1$-adrenoblocant cardioselectiv, care se administrează oral, în doză de 50-200 mg/zi.

Labetalol – are acțiune beta-blocantă și alfa-blocantă și se administrează în doză de 200 mg de 2 ori/zi.

Esmolol este un $beta_1$-adrenoblocant cardioselectiv cu durată scurtă de acțiune (10-20 de minute).

Se indică în hipertensiunea arterială asociată cu anevrism de aortă şi în tahiaritmii supraventriculare, în perfuzie i.v., iniţial 250-500 mcg/kg corp/minut, timp de un minut, apoi 50-100 mcg/kg corp/minut, alte 4 minute, apoi se repetă secvenţa.

VASODILATATOARELE

Vasodilatatoarele directe (musculotrope)

Vasodilatatoarele musculotrope realizează vasodilataţie arteriolară şi venulară, cu scăderea rezistenţei vasculare periferice şi a întoarcerii venoase, ca urmare a stimulării guanilatciclazei, cu creşterea GMP_c în musculatura netedă vasculară.

Hidralazina este un vasodilatator direct arteriolar indicat în formele moderate şi severe de hipertensiune arterială, asociată obligatoriu cu un diuretic (provoacă retenţie hidrosalină) şi cu un beta-adrenoblocant (produce tahicardie reflexă la scăderea tensională).

Se administrează oral, iniţial 10 mg de 2 ori/zi şi se majorează progresiv doza până la maxim 100 mg de 2 ori/zi.

Reacţiile adverse: cefalee migrenoasă, ameţeli, tahicardie, aritmii, crize anginoase, congestie nazală, edeme, sindrom lupoid.

Activatoarele canalelor de potasiu (minoxidil, diazoxid) manifestă acţiune directă asupra musculaturii vasculare netede. Ele deschid canalele membranare de potasiu, contribuie la ieşirea ionilor de potasiu din celulă cu hiperpolarizarea ulterioară a membranei şi dificultatea activării canalelor de calciu. Scade brusc sensibilitatea muşchilor netezi la influenţele vasoconstrictoare a catecolaminelor, angiotenzinei II şi altor substanţe vasopresoare, acţiunea cărora este mediată prin ionii de calciu. Preparatele din această grupă dilată numai arteriile şi acţiunea lor hipotensivă se lămureşte prin reducerea rezistenţei vasculare periferice. La utilizarea activatoarelor canalelor de potasiu are loc amplificarea reflectorie a influenţelor simpatice asupra inimii: creşte frecvenţa contracţiilor cardiace, volumul sistolic, minut-volumul. Reflector se activează sistemul renină-angiotensină-aldosteronă, ce duce la retenţia de sodiu şi apă în organism şi majorarea volumului de sânge circulant. Cu toate că aceste preparate posedă influenţă neidentică asupra hemodinamiei, ele şi-au găsit utilizare în tratamentul hipertensiunii arteriale.

Minoxidilul este unul din cele mai puternice vasodilatatoare arteriolare, rezervat pentru tratamentul bolnavilor cu forme mai grave de gradul III şi maligne ale hipertensiunii arteriale, rezistente la hipotensivele obişnuite şi combinaţiile lor.

Minoxidilul produce diminuarea semnificativă a rezistenţei periferice şi tensiunii arteriale, acţionând practic numai asupra arterelor cu reducerea postsarcinii. Includerea mecanismelor reflectorii compensatorii, care atenuează efectul hipotensiv al minoxidilului, denotă necesitatea administrării lui în componenţa preparatelor combinate care reduc reacţiile simpatice (beta-adrenoblocante, preparate cu acţiune centrală) şi cu diuretice.

Se administrează oral, iniţial 5 mg/zi şi doza se măreşte progresiv până la 40 mg/zi. Sub formă de soluţie 2%, este utilizat în alopecie.

Reacţii adverse: poate provoca tahicardie, aritmii, edeme, cefalee, erupţii cutanate, greaţă. O reacţie adversă caracteristică pentru minoxidil este hipertricoza,

care se observă la circa 80% de bolnavi, apare peste 3-9 săptămâni de la începutul tratamentului, mai des se întâlneşte la femei şi copii, mai ales, pe faţă şi mâini.

Diazoxid – are acţiune vasodilatatoare arteriolară puternică şi venoasă modestă.

Se indică în urgenţele hipertensive (HTA malignă, encefalopatie hipertensivă, HTA asociată cu insuficienţă cardiacă), sub formă de perfuzie i.v. de scurtă durată 1-3 mg/kg corp, la care se asociază ***furosemidul*** (pentru combaterea retenţiei hidrosaline).

Reacţii adverse: cefalee, greaţă, vomă, hipotensiune, dureri anginoase, tahicardie, edeme, hiperglicemie, hiperurcemie.

Nitroprusiatul de sodiu – este un ***vasodilatator mixt, arteriolar şi venular***, care se indică în urgenţele hipertensive (HTA asociată cu insuficienţă cardiacă sau cu infarct miocardic, cu encefalopatie hipertensivă, anevrism disecant de aortă), în puseele hipertensive din feocromocitom, eclampsie.

Se administrează în perfuzie i.v., în doză de 50-400 mcg/minut.

Reacţii adverse: hipotensiune severă, greaţă, vomă, cefalee, tahicardie, palpitaţii, methemoglobinemie, fenomene de hipotiroidism, tulburări psihotice.

Blocantele canalelor de calciu

Blocantele canalelor de calciu realizează efect antihipertensiv prin vasodilataţie (cu scăderea rezistenţei vasculare periferice) şi/sau prin deprimarea contractilităţii (cu scăderea debitului cardiac).

Această grupă mare şi destul de variată de preparate o uneşte mecanismul de acţiune – capacitatea de a bloca canalele potenţial dependente de calciu în membranele diferitelor celule (în temei, în musculatura netedă vasculară şi cardiomiocite), funcţia cărora se activează cu ajutorul factorilor nervoşi şi umorali. Acţiunea BCC e indiferentă faţă de factorul excitant şi este îndreptată spre mecanismul universal de transmitere a excitaţiei de la membrana depolarizată la sistemele intracelulare, care formează răspunsul funcţional specific.

Între canalele potenţial dependente de calciu se evidenţiază trei subtipuri: L, T şi N. Blocantele canalelor de calciu influenţează asupra canalelor „lente" ale subtipului L, totodată preparatele din fiecare subgrupă chimică interacţionează numai cu un sector anumit al canalului. Se evidenţiază receptori, care sunt sensibile la dihidropiridine, fenilalchilamine şi dibenzotiazepine. Administrearea blocantelor canalelor potenţial dependente de calciu este însoţită de scăderea considerabilă a concentraţiei de calciu citoplasmatic cu relaxarea ulterioară a musculaturii netede arteriale. Astfel de acţiune puţin se răspândeşte asupra majorităţii venelor, de aceea nu se observă o venodilataţie considerabilă. Spre deosebire de musculatura netedă vasculară, depolarizarea membranară a musculaturii netede atriale şi ventriculare este legată în măsură egală de influxul ionilor de sodiu prin canalele sodice „rapide" şi ionilor de calciu prin canalele „lente" de calciu de tipul L. Însă în nodurile sinoatrial şi atrioventricular depolarizarea depinde de viteza curentului ionilor de calciu prin canalele „lente".

Elaborarea şi analiza farmacologică a mecanismului de acţiune al diferitelor BCC au devenit deosebit de intensive în ultimul deceniu şi această grupă s-a lărgit semnificativ. Se fac tentative reuşite de obţinere a BCC cu acţiune prioritară asupra vaselor coronariene, cerebrale şi periferice. Circa 20 de preparate din această gru-

pă cu particularităţile lor farmacodinamice se utilizează în tratamentul cardiopatiei ischemice, dereglărilor de ritm cardiac, circulaţiei cerebrale. Valorile incontestabile ale BCC în tratamentul hipertensiunii arteriale sunt:

a) eficacitatea la bolnavii cu nivelul inferior de renină în sânge;
b) absenţa influenţei negative asupra metabolismului glucidic, lipidic ce permite administrarea lor bolnavilor cu hiperlipidemii şi diabet;
c) absenţa influenţei negative asupra bronhiilor şi acţiune spasmolitică asupra vaselor extremităţilor – dereglările circulaţiei periferice şi maladiile bronhoobstructive nu sunt contraindicaţii ale tratamentului cu BCC. Se indică la pacienţii cu hipertensiune arterială şi alte boli asociate (astm, diabet, vasculopatii periferice), la care sunt contraindicate ***beta-blocantele*** sau ***diureticele***;
d) absenţa influenţei negative asupra toleranţei fizice;
e) capacitatea de a spori eliminarea apei şi sodiului din organism (sau de a nu produce retenţia lor).

Actualmente pentru tratamentul hipertensiunii arteriale se utilizează BCC din diferitele clase chimice, reprezentanţii tipici ai cărora sunt: ***verapamilul*** (derivat al fenilalchilaminei), ***nifedipina*** (derivat al dihidropiridinei) şi ***diltiazemul*** (derivat al dibenzotiazepinei). Având un mecanism comun specific de acţiune, ele se deosebesc unul de altul prin unele proprietăţi farmacologice. În special, verapamilul şi (mai puţin) diltiazemul acţionează pronunţat asupra contractilităţii şi conductibilităţii în miocard. Astfel de proprietăţi nu sunt caracteristice pentru derivaţii dihidropiridinei, începând cu nifedipina şi continuând cu un număr mare de preparate – nicardipina, nitrendipina etc. Ultimele, comparativ cu predecesorul lor nifedipina, posedă o selectivitate mai mare asupra vaselor şi proprietăţilor farmacologice mai bune (tab. 47).

Tabelul 47

Caracterizarea comparativă a blocantelor canalelor de calciu

Preparatul	***$T_{1/2}$, ore***	***Tipul de activitate***			***Influenţa asupra funcţiei miocardului***		
		anti-hiper-tensivă	***anti-angi-noasă***	***anti-arit-mică***	***contracti-litatea***	***conducti-bilitatea A-V***	***automa-tismul NS (FCC)***
Nifedipina	4	+++	+++	+	↓	0↓	↑
Nicardipina	2-4	+++	+++	–	0	0	↑
Nitrendipina	5-12	+++	++	–	0	0	↑
Diltiazemul	3-4	++	+++	++	↓↓	↓	↓
Varapamilul	6	++	+++	+++	↓↓↓↓	↓↓	↓↓

Notă: *cu numărul de (+) este indicat gradul de activitate; (–) – absenţa efectului; numărul (0) şi direcţia (↓↑) – sporirea sau diminuarea funcţiilor respective ale inimii.*

Nifedipina – realizează efect antihipertensiv prin acţiune calciu-blocantă predominant vasculară.

Se indică în hipertensiunea esenţială, oral 10 mg de 3-4 ori/zi, asociat cu un ***diuretic***, preferându-se preparatele retard. În urgenţele hipertensive se administrează sublingual, un comprimat de 10 mg.

Ca ***reacţii adverse***, determină cefalee, tulburări vasomotorii, edeme, tahicardie, constipaţie.

Amlodipina – are acţiune calciu-blocantă predominant vasculară, fiind indicată în hipertensiunea arterială şi insuficienţa cardiacă congestivă.

Se administrează oral, 2,5-5 mg/zi, priză unică.

Lacidipina – se indică în tratamentul HTA, singură sau în asociere cu alte antihipertensive (***beta-blocante, diuretice*** sau ***inhibitori ai enzimei de conversie***).

Se administrează oral, în doză de 2 mg, dimineaţa.

În general, ***lacidipina*** este bine tolerată, cel mai frecvent apar cefalee, bufeuri, edeme, ameţeli şi palpitaţii. Rar, pot să apară astenie, erupţii cutanate, tulburări digestive, hipertrofie gingivală, poliurie, agravarea anginei pectorale stabile (la debutul tratamentului).

Felodipina – are acţiune calciu-blocantă predominant vasculară, fiind indicată în tratamentul de fond al HTA, oral, 2,5-5 mg/zi.

Nicardipina – are acţiune calciu-blocantă predominant vasculară şi se indică în HTA şi insuficienţa cardiacă congestivă, oral, 30-60 mg/zi, în priză unică.

Verapamilul – realizează efect antihipertensiv predominant prin scăderea debitului cardiac. Posedă şi efecte antianginoase şi antiaritmice.

Pentru realizarea efectului antihipertensiv, se administrează oral, în doză de 80-160 mg de 3 ori/zi.

Poate să provoace bradicardie, încetinirea conducerii atrioventriculare, scăderea contractilităţii miocardice, cefalee, constipaţie.

Diltiazemul – are acţiune calciu-blocantă atât la nivel vascular (mai slabă ca nifedipina), cât şi miocardic (mai slabă decât verapamilul).

Se administrează oral, în doză de 120-240 mg/zi, fracţionat în 2-3 prize.

Antihipertensivele care acţionează prin inhibarea activităţii sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Antihipertensivele care inhibă activitatea sistemului renin-angiotensină-aldosteron sunt substanţe care împiedică formarea angiotensinei II sau blochează acţiunea acesteia (fig. 16).

În procesul de sinteză al angiotensinei II se porneşte de la angiotensinogen (o alfa$_2$-globulină plasmatică), ce este transformată, sub acţiunea reninei, în angiotensină I. Aceasta este convertită în angiotensină II sub acţiunea enzimei de conversie. Ulterior, angiotensina II este convertită în angiotensină III şi apoi în fracţiuni peptidice inactive, sub acţiunea unei aminopeptidaze.

Ca urmare a acţiunii acestei categorii de antihipertensive, este inhibată transformarea angiotensinei I, puţin activă, în angiotensină II (care posedă efect vasoconstrictor puternic, determină creşterea contractilităţii miocardice, determină creşterea

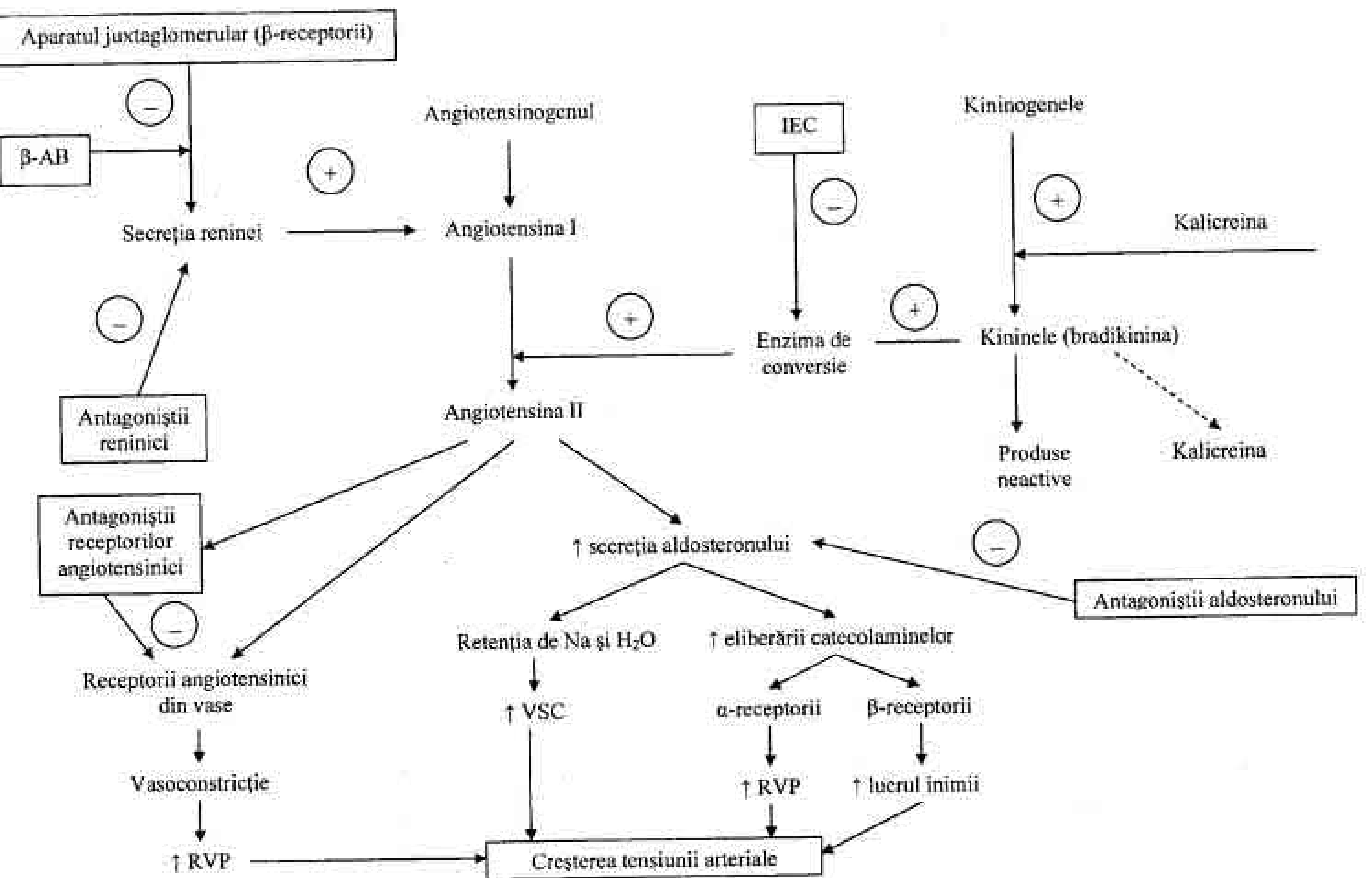


Fig. 16. *Mecanismul de acțiune al preparatelor cu influență asupra sistemului RAA*

concentrației plasmatice de aldosteron). Blocarea producerii de angiotensină II determină consecutiv vasodilatație cu scăderea tensiunii arteriale, creșterea concentrației plasmatice a angiotensinei I și scăderea concentrației de angiotensină II și aldosteron, creșterea eliminării urinare de sodiu și apă, cu scăderea natriemiei și a volumului plasmatic (datorită scăderii aldosteronului), creșterea debitului sanguin renal și acțiune vasodilatatoare asupra arteriolei aferente (acțiune nefroprotectoare).

Antiangiotensinele se indică în:

- forme ușoare și medii de hipertensiune arterială, ca monoterapie sau asociate cu un diuretic tiazidic sau diuretic de ansă;
- forme severe de hipertensiune, în asociere cu un calciu-blocant și un diuretic;
- în hipertensiunea arterială asociată cu insuficiență cardiacă congestivă (unde determină reducerea hipertrofiei ventriculare).

Efectele adverse apar mai rar ca la celelalte clase de **antihipertensive**: hipotensiune, hipovolemie, hiperpotasemie, tuse nocturnă, erupții cutanate, edem angioneurotic, uneori, foarte grav și rezistent la tratament, creșterea valorilor ureei și creatininei sanguine la renalii cronici, neutropenie toxică, agranulocitoză.

Reprezentanți:

Captopril – se administrează oral, 25 mg de 2-3 ori/zi;

Enalapril – oral, 10 mg de 1-2 ori/zi;

Lisinopril – se administrează oral, 10-20 mg/zi, în priză unică;

Perindopril – se administrează oral, 4 mg/zi, în priză unică;

Quinapril – se administrează oral, 4-12 mg/zi, în priză unică;

Trandolapril – se administrează oral, 0,5-2 mg/zi, în priză unică.

O categorie aparte o reprezintă ***antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II***, primul (și cel mai utilizat) fiind ***losartanul***. Concomitent, au mai fost sintetizați o serie de compuși înrudiți, cum ar fi ***irbesartanul, candesartanul, telmisartanul, eprosartanul, zolasartanul, valsartanul*** etc.

Antagoniștii receptorilor angiotensinei II pot fi împărțiți în mai multe categorii, în funcție de caracteristicile mecanismului de acțiune: blocanți cu înaltă selectivitate ai receptorilor AT_1, antagoniști selectivi ai receptorilor AT_2 și antagoniștii ambelor tipuri de receptori ai angiotensinei II. Dintre aceștia, importanță clinică au ***antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II*** care blochează selectiv receptorii AT_1.

Antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II previn sau îndepărtează vasoconstricția periferică, previn răspunsul vascular consecutiv stimulării simpatice periferice, blochează intervenția sistemului nervos central în generarea HTA (în principal eliberarea de vasopresină și creșterea tonusului simpatic), reduc secreția de aldosteron și blochează efectele angiotensinei II la nivel renal. Ca urmare, este redusă tensiunea arterială de cauză idiopatică și renovasculară.

Principala indicație o reprezintă hipertensiunea arterială, asociată sau nu cu disfuncție ventriculară stângă și afectare progresivă renală.

Efectele adverse sunt asemănătoare cu cele ale ***captoprilului*** și substanțelor înrudite (hipotensiune arterială, hiperpotasemie, tulburări gastrointestinale, cefalee,

ameţeli etc.), cu excepţia că nu provoacă tuse nocturnă şi edem angioneurotic. Pe de altă parte, în cazul ***losartanului*** se constată scăderea concentraţiei sanguine a acidului uric (prin efect uricozuric).

Losartan – se administrează oral, în doză de 50 mg/zi, priză unică sau 25 mg de două ori/zi, în ultima variantă de administrare constatându-se o scădere mai moderată a tensiunii arteriale.

Valsartan – doza uzuală în hipertensiunea arterială este de 80 mg/zi, în priză unică, care poate fi majorată până la 320 mg/zi.

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă se preferă administrarea dozei zilnice în două prize.

Diuretice

Diureticele determină scăderea tensiunii arteriale prin reducerea volumului plasmatic şi a nivelului de sodiu din musculatura netedă vasculară (fig. 17).

Se indică în monoterapie în stadiul I de hipertensiune şi în asociere cu alte ***antihipertensive*** în celelalte stadii.

În hipertensiunea arterială, cele mai folosite diuretice sunt:

- ***hidroclorotiazida***, administrată oral, în doză de 25 mg/zi, zilnic sau schematic 3/7 (3 zile pe săptămână);
- ***furosemidul*** se utilizează în urgenţele hipertensive, i.v., în doză de 20-80 mg;
- ***indapamida*** se utilizează pe cale orală, 2,5 mg/zi, dimineaţa.

Hidroclorotiazida (Diclotiazidă) se foloseşte atât în monoterapia bolii hipertonice, insuficienţei circulatorii, cât şi în tratamentul combinat. Preparatul este absorbit rapid, efectul diuretic se dezvoltă peste 1-2 ore şi durează 10-12 ore.

Efecte adverse: hipokaliemie, hipomagneziemie, hiponatriemie, hiperuricemie, hipercolesterolemie, disfuncţii ginecologice, slăbiciune, inducerea acceselor de gută.

La administrarea intravenoasă a **furosemidului (Lazix[R])** efectul diuretic apare peste câteva minute, după administrarea orală – în decursul primei ore şi durează timp de 3-4 ore. Preparatul este efectiv în diverse forme de hipertensiune, inclusiv în formele ei grave, în care alte preparate diuretice sunt ineficiente. De regulă, furosemidul este eficient pentru abolirea crizelor hipertensive, în hipertensiunea asociată cu insuficienţă renală şi în cazurile în care apare tendinţa la retenţie hidrosalină.

Efecte adverse: cefalee, ameţeli, greaţă, anorexie, hiperglicemie, glucozurie, uricozurie, hipoacuzie. În tratamentul îndelungat sau cu doze mari – hipokaliemie, hiponatriemie, hipocloremie, alcaloză, hipovolemie, hipotensiune arterială, ameţeli, uscăciunea gurii, sete, aritmii, slăbiciune musculară, convulsii.

În farmacoterapia hipertensiunii arteriale, în deosebi, în formele ei iniţiale, cauzate de influenţa factorilor psihogeni, un rol de frunte posedă preparatele sedative (hipnotice în doze mici, sedative, tranchilizante, neuroleptice).

În scopul reducerii efectelor adverse ale preparatelor antihipertensive în prac-

tica medicală se utilizează vast asocierile lor. Cele mai reuşite şi utilizate sunt combinaţiile diureticelor cu β-adrenoblocantele, α_1-adrenoblocantele şi, de asemenea, utilizarea concomitentă a β-adrenoblocantelor cu blocanţii ionilor de calciu din şirul derivaţilor dihidropiridinici sau inhibitoarelor enzimei de conversie cu antagoniştii calciului.

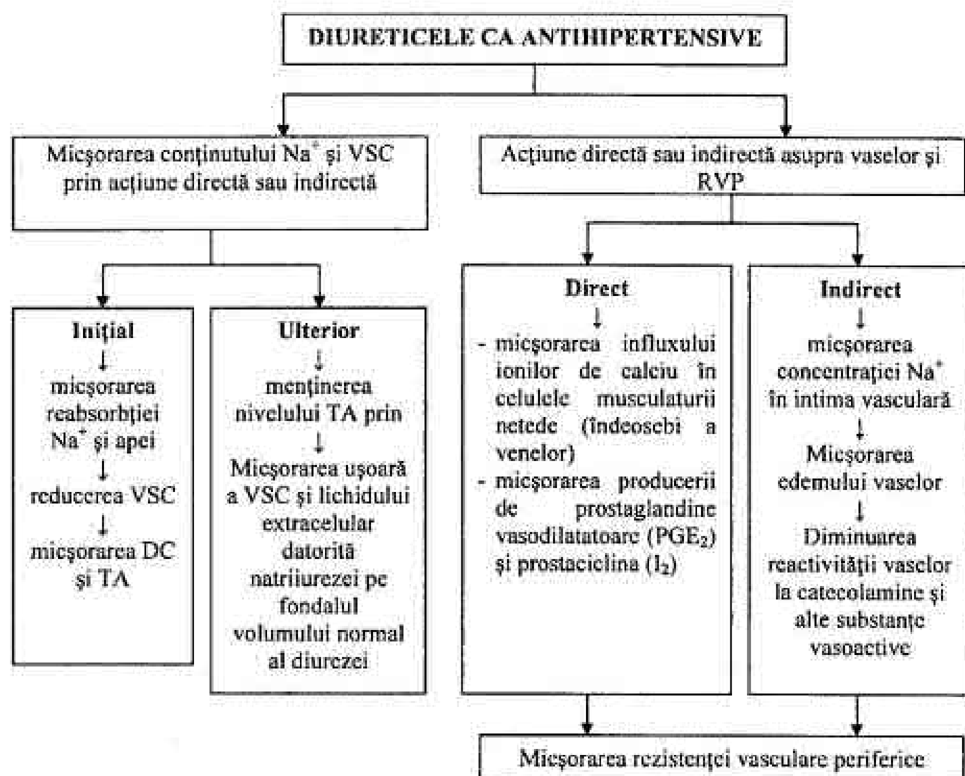


Fig. 17. *Diureticele ca antihipertensive*

Există preparate antihipertensive cu asocierea fixată a substanţelor medicamentoase cu mecanism de acţiune divers. Astfel de preparate sunt: Capozidul[R], care combină captoprilul (IEC) şi hidroclorotiazidă (diuretic); Viscaldixul[R], care include în compoziţia sa pindololul (β-adrenoblocant) şi clopamida (diuretic) şi altele.

În cadrul utilizării asociate a preparatelor antihipertensive cu mecanism de acţiune neunivoc se constată intensificarea efectului hipotensiv, şi de asemenea, diminuarea riscului evoluării efectului indezirabil, datorită utilizării dozelor mai mici a unor preparate sau ca rezultat al prevenţiei efectelor adverse a unui preparat de către altul (inhibitoarele enzimei de conversie previn hipokaliemia indusă de diuretice).

Tabelul 48

Preparatele antihipertensive

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Modul de administrare*
1.	Clonidină Clonidinum	Comprimate, câte 0,000075 și 0,00015 g. Fiole, soluție 0,01%, câte 1 ml.	Câte 1 comprimat, 2-4 ori/zi. Subcutan (intramuscular), 0,5-1,5 ml. Intravenos, 0,5-1,5 ml (lent) cu 10-20 ml soluție izotonică de NaCl până la 3-4 ori pe zi (numai în condiții de staționar).
	Catapresan TTS	Tub-instilator, soluție de 0,125%; 0,25% și 0,5%, câte 1,5 ml. Sistem terapeutic transdermal cu conținut de clonidină câte 0,0025; 0,005 și 0,0075 g.	Câte 1 picătură în sacul conjunctival de 2-4 ori pe zi. Se fixează pe porțiunea pielii fără păr (umăr, torace) pe 1 săptămână.
2.	Reserpină Reserpinum	Comprimate, câte 0,0001 și 0,0025 g. Fiole, soluție 0,25%, câte 1 ml.	Câte 1 comprimat, 2-4 ori pe zi (după mese). Intramuscular (intravenos lent), 1 ml.
3.	Metildopa Methyldopum	Comprimate, câte 0,25 și 0,5 g.	Câte 1 comprimat, 2-3 ori pe zi.
4.	Moxonidină Moxonidinum	Comprimate, câte 0,0002; 0,0003 și 0,0004 g.	Câte 1 comprimat 2-3 ori pe zi (nu mai mult de 0,0006 pe zi).
5.	Prazosin Prazosinum	Comprimate, câte 0,001; 0,002 și 0,005 g.	Câte ½-1 comprimat de 2-3 ori pe zi.
6.	Propranolol Propranololum	Comprimate, câte 0,01; 0,025; 0,04; 0,08 și 0,12 g. Capsule-retard, câte 0,08 și 0,16 g. Fiole, soluție 0,1%, câte 1 ml și 5 ml.	Câte 1-4 comprimate de 3-4 ori pe zi (cu 15-30 min înainte de mese). Câte 1 capsulă o dată în zi. Intravenos, câte 1-10 ml.
7.	Metoprolol Metoprololum	Comprimate (drajee), câte 0,025, 0,05 și 0,1 g. Comprimate-retard (durulec), câte 0,2 g. Fiole, sol. 0,1%, câte 1 ml și 5 ml.	Câte 1-2 comprimate (drajee), de 1-2 ori pe zi. Câte 1 comprimat, o dată pe zi dimineața. Intravenos, câte 2-5 ml (1 ml/min).
8.	Atenolol Atenololum	Comprimate, câte 0,025; 0,05 și 0,1 g.	Câte ½-1 comprimat, de 1-2 ori pe zi.
9.	Hidralazină Hydralasinum	Comprimate, câte 0,01 și 0,025 g.	Câte 1 comprimat, 2-4 ori pe zi (după mese).
10.	Captopril Captoprilum	Comprimate, câte 0,0125, 0,025; 0,05 și 0,1 g.	Câte ½-1 comprimat, de 2-3-4 ori pe zi (până a mese). În pusee hipertensive – 1 comprimat (0,025 g) sublingual.

Continuare tabelul 48

11.	Enalapril Enalaprilum	Comprimate, câte 0,0025, 0,005, 0,01, 0,015 şi 0,02 g. Fiole, soluţie 0,125%, câte 1 ml.	Câte 1 comprimat, de 1-2 ori pe zi. Intravenos (în condiţii spitaliceşti), câte 1 ml (lent) fiecare 6 ore.
12.	Lisinopril Lisinoprilum	Comprimate, câte 0,0025, 0,005, 0,01 şi 0,02 g.	Câte 1 comprimat o dată pe zi.
13.	Losartan Losartanum	Comprimate, câte 0,05 g.	Câte 1 comprimat o dată pe zi.
14.	Verapamil Verapamilum	Comprimate (drajee, capsule), câte 0,04, 0,08 şi 0,12 g. Comprimate-retard (capsule-depo), câte 0,12, 0,18, 0,2 şi 0,24 g. Fiole, soluţie 0,25%, câte 2 ml.	Câte 1-2 comprimate (drajee, capsule) de 3-4 ori pe zi (cu 30 min înainte de mese). Câte 1 comprimat (capsulă) de 1-2 ori pe zi. Intravenos, 2-4 ml (lent). Intravenos, 2 ml (cu 100-150 ml soluţie izotonică de NaCl sau glucoză).
15.	Nifedipina Nifedipinum	Comprimate (drajee), câte 0,005, 0,01 şi 0,02 g. Comprimate (capsule) – retard, câte 0,02; 0,03; 0,04 şi 0,06 g. Flacoane, soluţie 1% şi 2%, câte 30 ml şi 100 ml. Flacoane, soluţie 0,01%, câte 50 ml.	Câte 1-2 comprimate (drajee), capsule de 2-4 ori pe zi. Sublingual (de masticat) 2 comprimate de 2-3 ori pe zi. Câte 1-2 comprimate (capsule) de 1-2 ori pe zi (după mese nemasticate). Câte 10-20 picături de 2-4 ori pe zi. Intravenos (pentru abolirea puseului hipertensiv), prin perfuzie lent până la 50 ml (pe parcursul a 4-8 ore).
16.	Sulfat de magnesiu Magnesii sulfas	Fiole, sol. 10% şi 20%, câte 10 ml. Fiole, sol. 25%, câte 5 ml şi 10 ml.	Intramuscular, intravenos (lent!), câte 5-10 ml.
17.	Bendazol Bendazolum	Comprimate, câte 0,002, 0,003, 0,004 şi 0,02 g. Fiole, soluţie 0,5% şi 1%, câte 1 ml; 2 ml şi 5 ml.	Câte 1-3 comprimate de 2-3 ori pe zi. Intravenos (intramuscular), câte 2-4 ml.
18.	Iodură de trepiriu Trepirium iodidum	Fiole (flacoane), câte 0,1 g substanţă uscată	Conţinutul fiolei (flaconului) înainte de utilizare se dizolvă în 100 ml soluţie de 0,9% de NaCl. Intravenos, perfuzie (30-40 picături/minut).
19.	Hexametoniu Hexamethonium	Comprimate, câte 0,1 şi 0,25 g. Fiole, soluţie 2,5%, câte 1 ml.	Câte 1-2 comprimate de 3-6 ori pe zi. Subcutan (intramuscular), câte 0,5-1 ml de 1-2 ori pe zi.

8.3. Medicamentele utilizate în tratamentul puseelor hipertensive

Cea mai frecventă cauză, însă nu unica a puseelor hipertensive este hipertensiunea arterială, mai ales, progresivă malignă. Cauzele pot fi, de asemenea, maladiile SNC (encefalopatia hipertensivă, ictusul hemoragic şi ischemic, hemoragia subarahnoidiană), bolile cardiovasculare (disecţia de aortă, insuficienţa ventriculară stângă, infarctul miocardic acut, angina pectorală instabilă), afecţiunile renale (glomerulonfrita acută, crize renale în colagenoze), hipercatecolaminemie (feocromocitom, sindromul Rebound după clonidină, beta-adrenoblocante, utilizarea simpatomimeticelor, eclampsia, preeclampsia), după intervenţii chirurgicale (hipertensiunea arterială la bolnavii cu urgenţe, hipertensiunea arterială postoperatorie, combustii grave, by-pass coronarian), în unele intoxicaţii industriale (cu plumb, taliu etc.), în tumoare renin-producătoare.

Cardiologii evidenţiază două tipuri de pusee hipertensive. **Puseele de primul tip** sunt provocate mai frecvent de factorul psihoemoţional şi pot apărea fără premize organice vizibile în stadiile I-II ale bolii hipertensive, inclusiv la bolnavii de vârstă tânără şi medie. Ele se prelungesc de la 10 min până la 2-3 ore. Debutul este brusc pe fondalul de stare subiectivă bună, apare cefalee brutală, deseori pulsatilă, reţea şi senzaţie de musculiţe zburătoare, ceaţă înaintea ochilor, iritabilitate, senzaţie de frică, palpitaţii, dureri în regiunea inimii, senzaţia lipsei de oxigen etc. Tensiunea sistolică creşte până la 160-200 mm Hg şi mai mult.

Deoarece factorul psihoemoţional joacă rolul principal în geneza puseului, tratamentul de bază urmăreşte scopul înlăturării lui. Deosebit de util este anxioliticul diazepam. Se administrează intravenos lent sau intramuscular (efectul se instalează peste 30-60 min), ulterior se prelungeşte cu administrarea perorală pe parcursul a 5-7 zile. Dacă tensiunea arterială nu scade, se recurge la utilizarea intravenoasă, intramusculară sau sublinguală a unui vasodilatator.

Cel mai mare pericol reprezintă **puseele de tipul doi**, care apar pe fundalul „hipertensiunii arteriale înfloritoare" (stadiul II-III). Evoluează relativ lent, decurg grav şi se prelungesc de la câteva ore până la 4-5 zile, tensiunea arterială sistolică ajungând până la cifre foarte înalte (250-280 mm Hg). Aceste pusee sunt însoţite de tulburări cerebrale pronunţate: cefalee puternică, vertij, stare de obnubilare, greaţă, vomă etc. Puseul poate duce uşor la ictus, insuficienţă cardiacă stângă cu edem pulmonar posibil, infarct miocardic, progresare rapidă a infusificienţei renale. De aceea, tratamentul puseului se consideră ca măsură urgentă, trebuie să fie extrem de energic şi efectiv, să includă menţinerea tensiunii arteriale scăzute cu scopul profilaxiei recidivelor puseelor. În aceste cazuri preferinţă au preparatele cu acţiune rapidă, administrate intravenos prin perfuzie sau fracţionat. Pentru prelungirea efectului obţinut concomitent sau consecutiv preparatele se administrează intramuscular sau peroral. Tratamentul se efectuează sub controlul permanent al tensiunii arteriale (primele 10-15 min), apoi periodic (peste 5-10 min). Gradul optim al scăderii rapide a tensiunii arteriale se determină de nivelul ei la bolnav în afara puseului, totodată, nu trebuie să fie prezente semne de dereglări ale circulaţiei cerebrale şi cardiace.

Pentru tratamentul puseelor hipertensive se utilizează preparate antihipertensive din diverse grupe (tab. 49). Se utilizează medicamentele a căror acţiune se instalează rapid după administrare: ***hidralazină*** i.v. sau i.m., câte 10-20 mg; soluţie 25% de ***sulfat de magneziu*** i.v. sau i.m. câte 5-20 ml, soluţie 0,01% de ***clonidină*** diluată în soluţie izotonică 0,9% de clorură de sodiu i.v. câte 0,5-1 mg; ***nitroprusiat de sodiu*** i.v., câte 0,5-1 mcg/kg/min; **labetolol** i.v. 2 mg/min până la doza sumară de 50-300 mg; ***nitroglicerină*** i.v. 5-100 mcg/min; ***enalaprilat*** i.v., câte 1,25 mg lent timp de 5 min; ***furosemid*** i.v. 20-100 mg; ***diazoxid*** i.v. 50-100 mg cu interval 10-15 min până la doza sumară 600 mg sau perfuzie i.v. 15-30 mg/min; ***bendazol,*** soluţie de 1% - 2-3 ml intravenos sau 3-5 ml i.m. În decursul primelor 2 ore tensiunea arterială trebuie scăzută cu 25%, în următoarele 2-6 ore până la 160/100 mm Hg. Nivelul tensiunii arteriale nu trebuie scăzut rapid (pentru a evita ischemia cerebrală, renală şi miocardică). Afară de remediile antihipertensive în terapia puseelor hipertensive se utilizează preparate psihosedative. Aceste preparate reprezintă o valoare adjuvantă importantă la bolnavii cu agitaţie, tonusul înalt al sistemului simpatoadrenergic, vomă, alte simptome de encefalopatie. Pentru înlăturarea acestor simptome actualmente se utilizează ***clorpromazina*** (i.m. 50-100 mg) sau ***droperidolul*** (5 mg i.v., sau i.m.). Aceste preparate reprezintă şi semnificaţie în monoterapie, întrucât ele posedă activitate alfa-adrenolitică moderată. Afară de aceasta, ele mai posedă şi acţiune antiemetică.

Tabelul 49

Preparatele antihipertensive utilizate în puseele hipertensive

Denumirea preparatului	***Doza***	***Începutul acţiunii, min***	***Durata acţiunii, ore***	***Notă***
Clonidină	0,05-0,2 mg intern cu repetarea 0,05-0,1 mg la fiecare oră până la 0,6-0,7 mg.	30-60	6-12	Nu se recomandă în encefalopatia hipertensivă, ictus.
	I.v. lent 0,1-0,2 mg.	3-6	2-8	Prudent în insuficienţa cardiacă, depresie.
	I.m. 0,1 mg.	6-15	3-8	
	Sublingual 0,15-0,3 mg.	15-20	8-12	
Diazoxid	I.v. lent 1-3 mg/kg cu repetare peste 5-10 min, doza maximală – 600 mg.	1-5	6-10	Cu prudenţă bolnavilor cu cardiopatie ischemică, insuficienţă cardiacă, diabet zaharat (actualmente se utilizează rar).
Sulfat de magneziu	I.m. sol. 25% - 5-15 ml.	2-3 ore	6-8	Ca adjuvant în puseele hipertensive, cu predilecţie în eclampsie şi preeclampsie.
	I.v. sol. 25% - 5-10 ml, apoi perfuzie câte 1-2 g/oră.	15-25	2-6	La administrarea i.v. e pericol de inhibare a centrului respirator.

Continuare tabelul 49

Nitroprusiat de sodiu	0,25-10 mg/kg/min cu o viteză maximă nu mai mult de 10 mcg/kg/min	Imediat (0,5 min)	3-5 min după încetarea injectării	E binevenit în majoritatea urgențelor hipertensive (cu precauție în hipertensia intracraniană, insuficiență renală, eclampsie).
Captopril	12,5-25 mg sublingual sau intern	15	4-6	Utilizat în puseele hipertensive necomplicate.
Enalaprilat	I.v. 1,25-5 mg timp de 5-8 min, fiecare 6 ore	15-60	6-12	Indicat în deosebi în insuficiența ventriculară stângă, contraindicat în infarct miocardic acut.
Nifedipină	Sublingual 10-20 mg (comprimatele de fărâmițat) cu repetare la 15-30 min Intern 20-30 mg (fără fărâmițare)	5-15 3-50	3-5 3-8	Indicat în angorul pectoral asociat. Produce tahicardie.
Nitrogli-cerină	5-100 mcg/min, perfuzie i.v.	2-5	3-6 min	În deosebi indicată la pacienții cu cardiopatie ischemică.
Nicardipină	I.v. perfuzie 5-10 mg/oră 10-20 mg intern	5-10 30-40	1-4 4-6	Indicată în majoritatea urgentelor hipertensive, dar contraindicată în insuficiența cardiacă și cu precauție în cardiopatie ischemică.
Labetolol	I.v. 20-80 mg fiecare 10 min până la doza sumară de 300-600 mg sau perfuzie i.v. 1-2 mg/min	5-10	3-6	În majoritatea crizelor hipertensive.
Bendazol	Sol. 1% 2-3 ml i.v. Sol. 1% 2-3 ml i.m.	10-20 20-60	1 2-3	Ca adjuvant în encefalopatie hipertensivă, uneori efect paradoxal.
Fentolamină	I.v. 5-10 mg (bolus) cu repetare peste 10-15 min	1-2	3-10 min	De elecție în crizele din feocromocitom.
Trimetafan	I.v. perfuzie 0,5-5 mg/min	1-5	10 min	Indicat în deosebi în disecție de aortă.
Azametoniu	I.m. 25-50 mg	10-30	2-3	Contraindicat în infarct miocardic, tromboza vaselor cerebrale, feocromocitom.

Continuare tabelul 49

Furosemid	I.v. 20-60 mg	5-10	1-1,5	Contraindicat în scăderea volumului circulant sanguin.
Prazosină	Intern 1-2 mg	30-40	4-6	De elecţie în urgenţe hipertensive de gradul II, fără afectarea organelor ţintă.
Esmolol	15-40 mg (250-500 mcg/kg) timp de 1 min apoi i.v., în perfuzie câte 3-10 mg/min (50-300 mcg/kg/min)	1-2	10-20 min	În deosebi indicat în hipertensiunea postoperatorie cu aritmii, disecţie de aortă.

8.4. Antihipotensivele

Antihipotensivele sunt remedii capabile de a restabili tonusul scăzut al arterelor şi venelor, reîntoarcerea venoasă a sângelui spre cord şi care readuc la normă tensiunea arterială, scăzută în hemoragie acută sau ca urmare a unor boli infecţioase, traume, intoxicaţii, cât şi în hipotensiunile arteriale cronice.

Scăderea periculoasă a tensiunii arteriale poate apărea în rezultatul tulburării reglării tonusului vascular (în colaps, multe intoxicaţii), hemoragie şi dehidratare, micşorarea volumului sistolic sau în urma asocierii cauzelor. Există un risc major atunci când tensiunea arterială sistolică diminuează până la 80-85 mm Hg şi mai mult (tensiunea arterială medie mai joasă de 60-70 mm Hg). În acest caz evoluează readucerea progresivă acută a circulaţiei cerebrale, coronariene, renale, diminuarea secundară a funcţiei cardiace, hipoxia creierului cu dereglări ale respiraţiei şi reglării hemodinamice, oligurie sau anurie. În astfel de situaţii obiectivul restabilirii şi menţinerii tensiunii arteriale la nivelul inofensiv devine vital important.

Hipotensiunile arteriale pot fi:

- **Hipotensiune arterială de tip hipovolemic** (deficit al volumului de sânge circulant):
  - în stăriile patologice, ce decurg cu deshidratare (vomă, diaree etc.);
  - în hemoragii, combustii, traume.
- **Hipotensiune arterială de tip hiperton** (deficit de pompă prin diminuarea contractilităţii miocardului):
  - în infarctul miocardic acut;
  - în şocul cardiogen;
  - în intervenţii chirurgicale pe cord etc.
- **Hipotensiunea arterială de tip hipoton** (diminuarea tonusului vascular):
  - la deprimarea controlului vasomotor în urma intoxicaţiei cu substanţe deprimante ale SNC;
  - după rahianestezie;
  - în supradozarea remediilor antihipertensive (diuretice, fenotiazine, nitraţi, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocante ale alfa-adrenoreceptrilor, ganglioplegice, clonidină etc.).

I. CLASIFICAREA PREPARATELOR ANTIHIPOTENSIVE DUPĂ MECANISMUL DE ACŢIUNE

1. Vasoconstrictoare (Vasopresoare)

A. Cu acţiune centrală:

1) Stimulantele bulbare (analeptice): niketamidă, camfor, sulfocamfocaină, pentetrazol.
2) Excitantele SNC (metilxantinele): cafeină, cafeină natriobenzoică.

B. Cu acţiune periferică:

1) α, β- adrenomimeticele: epinefrină, norepinefrină, dopamină, efedrină.
2) α-adrenomimeticele: etilefrină, fenilefrină, metoxamină, metoraminol, midodrină.
3) Alcoloizii din Ergot şi derivaţii lor: ergotal, ergotamină tartrat, dihidroergotamină etc.
4) Polipeptidele vasoactive: angiotensinamidă, vasopresină, terlipresină, felipresină.
5) Derivaţii izotioureici: izoturon, difetur (Raviten).

2. Medicamente ce intensifică contracţiile cardiace şi cresc debitul cardiac:

1) **Glicozidele cardiotonice:** strofantină, digitoxină, digoxină, corglicon etc.
2) **Cardiostimulatoarele:**
   a) β_1, β_2-adrenomimeticele: izoprenalină, orciprenalină.
   b) β_1-adrenomimeticele: dobutamină, ibopamină.
   c) dopaminomimeticele: dopamină, dopexamină.
   d) α, β-adrenomimeticele: epinefrină, efedrină.
3) **Stimulatoarele adenilatciclazei:** glucagon.
4) **Inhibitorii fosfodiesterazei (bipiridinele):** amrinonă, milrinonă etc.

3. Remediile ce măresc volumul sângelui circulant (substituenţii de volum plasmatic):

1) **Coloizii:**
   - dextran 70
   - dextran 40
   - poligelină
   - albumină umană
   - hidroxietilamidon
2) **Cristaloizii:**
   - soluţia clorură sodică
   - soluţia glucoză
   - soluţii polielectrolitice (Ringer, Ionosteril etc.)

4. Anthipotensivele cu mecanism complex de acţiune:

- dezoxicotricosteron acetat (DOXA),
- dezoxicorton acetat,
- fludrocortizon,

- hidrocortizon,
- dexametazonă,
- prednisolon.

II. CLASIFICAREA ANTIHIPOTENSIVELOR DUPĂ PRINCIPIUL PATOGENIC

A. Remediile medicamentoase care măresc debitul cardiac şi tonusul vaselor periferice:

1) α, β-adrenomimeticele
2) Stimulantele bulbare
3) Excitantele SNC (metilxantinele)
4) Glucocorticoizii

B.Remediile medicamentoase, care preponderent cresc tonusul vaselor periferice:

1) α-adrenomimeticele
2) Polipeptidele vasoactive
3) Derivaţii izotioureici
4) Alcaloizii din ergot

C. Remediile medicamentoase, care preponderent cresc debitul cardiac:

1) β_1,β_2-adrenomimeticele
2) β_1-adrenomimeticele
3) Dopaminomimeticele
4) Glicozidele cardiace
5) Inhibitorii fosfodiesterazei (bipiridinele)
6) Stimulatoarele adenilatciclazei

D. Substituenţii plasmatici sau preparatele care cresc volumul sângelui circulant:

1) Coloizii
2) Cristaloizii
3) Preparatele cu mecanism complex

III. CLASIFICAREA VASOCONSTRICTOARELOR DUPĂ CARACTERUL ACŢIUNII

1. Vasoconstrictoarele cu acţiune generală sau sistemică:

a) **Care exercită acţiune asupra arterelor şi venelor:** α şi α, β-adrenomimeticele, stimulatoarele bulbare (analepticele), derivaţii izotioureici, glucocorticoizii, excitantele SNC (metilxantele);
b) **Vasoconstrictoarele arteriale:** angiotensinamida;
c) **Vasoconstrictoarele venoase:** alcaloizii din ergot, analogii vasopresinei

2. Vasoconstrictoarele cu acţiune limitată în anumite teritorii:

a) **La nivelul teritoriului carotidian:** alcaloizii din ergot (doze mici);
b) **În teritoriul splanhnic:** analogii vasopresinei.

3. Vasoconstrictoarele cu acţiune locală (topică):

a) Decongestivele mucoasei nazale și conjunctivale:
- α_2-adrenomimeticele – nafazolină, tetrahidrazolină, oximetazolină, indanazolină, xilometazolină;
- α,β-adrenomimeticele – efedrină, epinefrină;
- α-adrenomimeticele – fenilefrină.

IV. CLASIFICAREA REMEDIILOR ANTIHIPOTENSIVE DUPĂ DURATA ACȚIUNII

A. Cu acțiune ultrascurtă (2-5 min):
- epinefrină, norepinefrină;
- se pot administra în perfuzie i/v în condiții de spital.

B. Cu acțiune de scurtă durată (5-15 min):
- dopamină, angiotensinamidă;
- se pot administra în perfuzie i/v în condiții de spital.

C. Cu acțiune de durată medie:
- fenilefrină, izoprenalină, etilefrină, metoxamină, metoraminol, glucagon.
- durata acțiunii: i/v – 20-40 min., s/c și i/m – 40-90 min.
- pot fi utilizate atât în spital, cât și la etapele până la spitalizare.

D. Cu acțiune de lungă durată:
- efedrină, izoturon, difetur, midodrină, dextranii 40, 70, fludrocortizon, glucocorticoizii, dezoxicorton.
- durata de acțiune: i/v >60 min., s/c și i/m – 2-4 ore

Se administrează în hipotensiune arterială acută parenteral (i/v, i/m, s/c) atât în spital, cât și la etapele de până la spitalizare, precum și la transportarea pacienților.

Tabelul 50

Caracterizarea comparativă a preparatelor vasopresoare principale

Indicii	*Noreprinefrină*	*Dopamină*	*Fenilefrină, Fetanol*
Acțiune vasopresoare	+ + +	+ +	+ +
Acțiune cardiostimulatoare	+	+ +	0
Rezistența periferică	+ + +	+	+ + +
Presiunea în vasele pulmonare	+ +	0 +	+ +
Circulația sanguină renală	– – –	+ +	– –
Frecvența contracțiilor cardiace	– +	+	–
Minut-volumul circulant	+	+ +	–
Efectul aritmogen	+ +	+	– 0

Medicamentele vasoconstrictoare pot avea acțiune ***generalizată*** sau acțiune ***localizată*** în anumite teritorii vasculare.

Vasoconstrictoare cu acțiune generalizată interesează majoritatea teritoriilor vasculare producând creșterea valorilor tensionale, urmare a creșterii rezistenței pe-

riferice. Acest efect este util în *insuficiența circulatorie acută periferică* ca și în unele stări de *hipotensiune arterială cronică*. Vasoconstricția poate interesa atât arterele cât și venele (***simpatomimeticele***); numai arterele (***angiotenzinamida***) sau numai venele ***(dihidroergotamina)***.

Ele sunt folosite în principal ca *antihipotensive* în insuficiența circulatorie acută a șocului hipoton. În acest scop se folosesc simpatomimeticele ca: **noradrenalina (norepinefrina)** care determină constricția arterelor și venelor prin acțiunea alfa-adrenergică; **fenilefrina** și **etilefrina**, adrenomimetice sintetice cu moleculă mai stabilă și efect mai prelungit; **metoxamina** și **metaraminolul**, de asemenea, substanțe sintetice dar cu acțiune atât *directă* la nivelul receptorilor, cât și *indirectă* de eliberare a noradrenalinei din butonul presinaptic; **adrenalina (epinefrina)** – indicată îndeosebi în *șocul anafilactic* pentru efectele vasoconstrictoare și de stimulare a inimii, efectul bronhodilatator și cel de combatere a edemului laringian.

Vasoconstrictoarele generalizate pot fi, de asemenea, utile în *hipotensiunea arterială cronică* și pentru corectarea *hipotensiunii arteriale ortostatice*. În acest scop se folosește în deosebi **efedrina**, neurosimpatomimetic cu acțiune relativ lentă, de intensitate moderată și durată de acțiune prelungită (2-4 ore).

Vasoconstrictoarele cu acțiune limitată în teritoriul arterial de tipul **angiotenzinei**, care produce în special vasoconstricția arterială, atât prin acțiune directă pe mușchiul neted vascular cât și prin efect de stimulare simpatică, fiind indicată în stările hipotensive severe (colaps) care nu răspund la simpatomimetice. Trebuie folosită cu prudență, deoarece vasoconstricția deosebit de intensă poate avea consecințe nedorite: dureri anginoase, tulburări de ritm, agravarea condițiilor hemodinamice și a tulburărilor metabolice ale șocului.

Vasoconstrictoarele care interesează predominant teritoriul venos de tipul **dihidroergotaminei** (derivat sintetic al ergotaminei – *alcoloid din secară cornută)* sunt utile în hipotensiunea ortostatică și stările hipotensive cronice. Acționează prin creșterea întoarcerii venoase, cu creșterea consecutivă a debitului cardiac.

Vasoconstrictoarele cu acțiune localizată sunt folosite ca: *hemostatice locale, decongestive ale mucoasei nazale și/sau conjunctivei; antimigrenoase, unele hemoragii digestive.*

Utilizarea substanțelor vasoconstrictoare locale în scop hemostatic este prezentată la capitolul „Medicația hemostatică".

Ca *decongestiv* al mucoasei nazale și/sau conjunctivale se folosește **nafazolina**, neurosimptomimetic care instilat local, soluție 0,25-1%, produce vasoconstricție utilă în rinite alergice sau conjunctivite alergice sau de altă etiologie.

Substanțele antimigrenoase pot liniști cefaleea din criza migrenoasă, probabil consecutiv vasoconstricției prelungite din *teritoriul carotidian* cu diminuarea distensiei dureroase a vaselor extra- și intracraniene. Au efecte antimigrenoase: **ergotamina**, *alcaloid din secară cornută*, cu acțiune agonistă parțială sau antagonistă în domeniile noradrenergic și serotoninergic (este agonist parțial al receptorilor serotoninergici și noradrenergici din teritoriul carotidian); **dihidroergotamina,** eficace îndeosebi pentru profilaxia crizelor migrenoase și **metisergida (Deseril[R]),** substanță antiserotoninergică de sinteză utilă, de asemenea, profilactic.

Ergotamina (1mg) asociată cu cafeina (100 mg) intră în compoziția preparatului **Cofedol**[R], care administrat oral are acțiune antimigrenoasă.

Vasopresina (hormonul antidiuretic) și **felipresina,** analog sintetic, produc vasoconstricție prin acțiune musculotropă, în deosebi la nivelul tubului digestiv, fiind utile pentru combaterea sângerărilor digestive prin varice esofagiene sau de alte cauze.

Remediile terapiei de infuzie (dextran 40, dextran 70, gelatinol, soluțiile de electroliți și glucoză) alcătuiesc fundamentul terapiei majorității hipotensiunilor periculoase, însă numai cu ajutorul lor nu întotdeauna se poate rezolva această problemă într-o perioadă scurtă și destul de sigur. Totodată, volumul infuziei poate fi limitat de caracterul patologiei. În aceste cazuri recurg la administrarea remediilor vasopresoare.

Acțiune hipertensivă marcată și rapidă exercită *angiotenzinamida*, care este similară după structura chimică și acțiune cu angiotenzina II (vezi: *Inhibitoarele enzimei de conversie*) și prezintă un ligand exogen (sintetic) al receptorilor angiotenzinici. Efectul presor al preparatului este datorat creșterii rezistenței vasculare periferice, în special a arteriolelor de calibru mic. Asupra tonusului venelor practic nu influențează. Angiotenzinamida constrictă, de asemenea, vasele organelor interne, tegumentelor și rinichilor. Nu exercită acțiune directă asupra cordului și în doze terapeutice nu provoacă aritmii. Preparatul este, de asemenea, capabil să contracte musculatura netedă a uterului, intestinului, vezicii biliare și urinare. Stimulează eliminarea de adrenalină din suprarenale și producția de aldosteron.

Angiotenzinamida se inactivează rapid de enzimele plasmatice. Din aceste considerente, în cazul administrării ei unice exercită efect presor de durată scurtă (2-3 minute).

Indicații: stări de șoc (posttraumatic, postoperator, în cadrul intoxicațiilor, comelor și maladiilor infecțioase, în infarct de miocard și al.).

Angiotenzinamida se administrează intravenos, în perfuzie lentă cu soluție izotonică de clorură de sodiu sau soluție 5% de glucoză.

Reacții adverse. În cursul tratamentului cu angiotenzinamidă poate surveni bradicardie, care se tratează cu atropină.

Un alt preparat cu efect antihipotensiv este ***Midodrina***. După structura chimică și proprietățile farmacologice este analogică preparatelor simpatomimetice. Exercită acțiune vasoconstrictoare. Similar noradrenalinei și fenilefrinei, stimulează preponderent α-adrenoreceptorii și puțin influențează β-adenoreceptorii. Manifestă efect moderat asupra frecvenței contracțiilor cardiace, contractilității miocardului și musculaturii bronșiilor.

În cazul administrării orale midodrina se absoarbe rapid și se determină în plasma sanguină peste 10 minute, concentrația maximă se stabilește peste 2 ore; perioada de înjumătățire constituie 3-4 ore. Preparatul se elimină pe cale renală.

În organism midodrina se hidrolizează cu formarea metabolitului activ - glimidodrina. Ultima exercită acțiune vasoconstrictoare (simpatomimetică) mai potențată, decât midodrina. Hidroliza midodrinei se realizează treptat și efectul hipertensiv evoluează mai lent și mai uniform, comparativ cu utilizarea noradrenalinei, fenilefrinei și fetanolului.

Indicații: diverse forme de hipotensiuni arteriale: hipotensiune ortostatică și hipotensiune secundară, cauzată de boli infecțioase, traume, utilizarea preparatelor medicamentoase.

Efecte adverse: reacții hipertensive, bradicardie, transpirație abundentă, dereglări ale micțiunii.

Contraindicații: hipertensiune arterială, feocromocitom, maladii spastice și obliterante ale vaselor sanguine, tireotoxicoză, adenom de prostată, glaucom, sarcină.

Din preparatele antihipotensive cu acțiune îndelungată prezintă interes pentru medicina practică ***Amezina metilsulfat***, care mărește tensiunea arterială patologic micșorată. Efectul hipertensiv se manifestă și în poziția verticală a corpului. Se întrebuințează în caz de hipotonie esențială și simptomatică.

Tabelul 51

Preparate antihipotensive

№ d/o	***Denumirea preparatului***	***Prezentare***	***Mod de administrare***
1.	Epinefrină clorhidrat Epinephrinum hydrochloridum	Fiole, sol. 0,1%-1 ml Flacoane, sol. 0,1%-1 ml (pentru utilizare externă)	Subcutanat, intramuscular, câte 0,0003-0,00075 g (0,3-0,75 ml), diluate cu 10 ml sol. salină izotonă; În cavitatea conjunctivală, câte 1-2 picături de soluție de1-2%.
2.	Norepinefrină hidrotartrat **Norepinephrini hydrotartras**	Fiole, sol. 0,2% - 1 ml	Intravenos (perfuzie), câte 0,004-0,008 g (2-4 ml)diluate în 1 litru soluție glucoză 5% sau soluție izotonă. Viteza de administrare 10-15 pic. pe minut.
3.	Dopamină clorhidrat Dopaminum hydrochloridum	Fiole, sol. 1%- 5 ml	Intravenos (perfuzie), cu viteza de 100-250 mcg/min (4-10 mcg/kg/min), la necesitate până la 300-500-700 mcg/min, doza maximă fiind 1500 mcg/min (15-20 mcg/kg/min) continuu timp de 2-3 ore până la 1-4 zile.
4.	Cafeina benzoat de sodiu Coffeinum-natrii benzoas	Comprimate, 0,1; 0,2 g. Fiole, sol. 10%, 20% -1, 2 ml.	Peroral, câte 0,1-0,2 g de 2-3 ori pe zi. Subcutanat, câte 1 ml.
5.	Dextran Dextranum	Dextran macromolecular (Poliglucina) – flacoane, sol. perfuzabilă 6%-100 ml, 200 ml, 400 ml. Dextran oligomolecular (Reopoliglucina) - flacoane, sol. perfuzabilă 100, 200 și 400 ml.	Pentru dextranul macromolecular: intravenos, în bolus, la adulți câte 20 ml, la copii câte 0,3 ml/kg, apoi se trece (2-3 min) la perfuzia i.v. cu viteza de 60-80 picături/min în volum de 2-2,5 l, însa nu mai mult de 20 ml/kg. Pentru dextranul oligomolecular: câte 400-1000 ml (până la 1500 ml) în perfuzie i.v. timp de 30-60 min.

Continuare tabelul 51

6.	Izoturon Isoturonum	Fiole, sol. injectabilă 10%-1 ml.	Intravenos, intramuscular, câte 1 ml diluate în 10-15 ml soluţie izotonă. Intravenos (perfuzie), câte 1-3 ml diluate în 400 ml soluţie izotonă, sau soluţie 5% glucoză, sau substituenţi plasmatici macromoleculari cu viteza iniţială de 20-25 picături/min, care poate fi crescută la 30-40 pic/min.

Capitolul IX. PREPARATELE MEDICAMENTOASE CU INFLUENȚĂ ASUPRA COAGULABILITĂȚII SÂNGELUI

Tulburările homestaziei coagulării apar în multiple stări patologice: creșterea coagulabilității sângelui și inhibiția fibrinolizei, care induce trombogeneza, se constată în maladiile cardiovasculare (cardiopatie ischemică, ateroscleroză, hipertensiune arterială etc.), combustii, degerături, perioade pre- și postoperatorii etc. Fenomene de hipercoagulare pot să se producă în cadrul utilizării aparatelor de circulație artificială, protezelor vasculare și valvulelor artificiale ale cordului. Reducerea coagulabilității sângelui și sporirea fibrinolizei se poate constata în maladiile hepatice, hipo- și avitaminoze, în intervenții chirurgicale, boala actinică. Sindromul trombohemoragic este caracteristic pentru coagularea intravasculară diseminată a sângelui.

Preparatele, ce influențează procesele hemostatice și fibrinolitice, sunt divizate în două grupe principale:

- preparate, care inhibă hemostaza și intensifică fibrinoliza (preparate antitrombotice);
- prepatate, care măresc coagularea sângelui și inhibă fibrinoliza (preparate hemostatice).

La preparatele antitrombotice se referă: anticoagulantele, antiagregantele și fibrinoliticele.

9.1. Antitromboticele

9.1.1. Anticoagulantele

Anticoagulantele sunt substanțe naturale sau de sinteză, care acționează în principal asupra factorilor plasmatici ai coagulării, care împiedică procesul de coagulare, prevenind formarea trombilor sau extinderea unor trombi existenți. Anticoagulantele se opun procesului de transformare a fibrinogenului solubil în fibrină insolubilă prin inhibarea activității sau formării unuia sau mai multor factori ai coagulării, aparținând căii intrinseci sau căii extrinseci.

CLASIFICAREA ANTICOAGULANTELOR:

A. Anticoagulantele directe:

I. Preparatele heparinei:

a) heparina standard: heparină de sodiu, heparină de calciu.

b) heparinele cu masă moleculară mică (HMMM) sau fracționate: nadroparină, dalteparină, reviparină, enoxaparină, parnaparină, tinzaparină, logiparină.

2. ***Heparinoizii:*** danaparoid, pentosan, sulfodexid.
3. ***Antagoniştii direcţi ai trombinei:***
   a) ***hirudina şi analogii ei:*** hirudină, bipavaluridină, lepirudină.
   b) ***preparate sintetice şi semisintetice:*** argatroban, efegatron, melagatran, ximelagatran.
4. ***Citratul de sodiu.***
5. ***Preparatele antitrombinei III:*** antitrombina III.
6. ***Diverse:*** inhibitorii FXa: antistazină, r-FVIIa.

B. Indirecte

1. ***Derivaţii cumarinici:*** biscumacetat de etil, acenocumarol, warfarină, fepromaronă, nitrofarină, feprocumonă.
2. ***Derivaţii indandionici:*** fenindionă, omefină, difenadionă.

Anticoagulantele directe

Heparina este un mucopolizaharid sulfatat, cu greutate moleculară de aproximativ 60 000 D, obţinut din mucoasa intestinală de porc sau din plămân de bovine.

Farmacodinamie. Heparina împiedică formarea tromboplastinei, trombinei din protrombină, fibrinei din fibrinogen, inactivează trombina şi fibrina, inhibă agregarea plachetară, adezia leucocitelor şi eritrocitelor. Inhibarea coagulării se datorează cuplării cu antitrombina III (AT_{III}), care are rol de protează inhibitoare a coagulării. Acţiunea singulară a AT_{III} este redusă, prin cuplare cu heparina, AT_{III} îşi amplifică acţiunea de 1000 de ori şi inactivează trombina, factorii de coagulare XII, XI, X, VII, plasmina şi kalicreina.

Suplimentar:

1. Heparina activează lipoproteinlipaza şi reduce conţinutul lipidelor şi colesterolului în sânge.
2. Manifestă efect antiinflamator şi antialergic.
3. Dilată vasele (inclusiv şi coronariene), scade TA.
4. Amplifică diureza, elimină acidul uric.
5. Micşorează nivelul glucozei în sânge.
6. Dilată bronşiile, însă scade activitatea surfactantului în plămâni.
7. Stimulează activitatea parathormonului, leagă adrenalina.

Farmacocinetică. Heparina este inactivă în administrare orală. Se absoarbe bine în cazul administrării parenterale, dar în cazul administrării intramusculare pot apărea hematoame la locul injectării. În plasmă se găseşte în procente egale, atât ca fracţie liberă, cât şi legată de proteinele plasmatice. Este metabolizată hepatic şi se elimină renal sub formă de uroheparină, care are o activitate antitrombinică slabă. Heparina se dozează în unităţi internaţionale (UI).

Indicaţii. Pentru prevenţia şi limitarea trombogenezei (SCID – sindrom de coagulare intravasculară diseminată), în caz de infarct de miocard, tromboze venoase profunde, embolii, bolnavilor cu proteze valvulare, în cadrul hemodializei, transfuziei de sânge, în tratamentul tromboflebitelor, ulcerelor trofice (topic sub formă de unguent), profilaxia aterosclerozei, tromboembolia arterei pulmonare, ictusul ischemic, trombozele arterelor periferice, trombozele după intervenţii chirurgicale, trau-

me, nașteri, combustii, trombozele în stări de șoc (septic, traumatic etc.), trombozele în proceduri diagnostice.

La utilizarea topică heparina manifestă acțiune antiinflamatoare, antiedematoasă, îmbunătățește troficitatea tisulară. Astfel, de exemplu, unguentul cu heparină se utilizează cu succes pentru tratamentul tromboflebiterlor superficiale, ulcerelor trofice ale gambei, combustiilor, degerăturilor, proceselor inflamatorii ale pielei și mucoaselor. În stomatologie unguentul cu heparină se folosește în tratamentul parodontitei, hematomului traumatic și cicatricelor postoperatorii infiltrative în regiunea maxilofacială.

Efecte adverse:

1. În cazul administrării intravenoase – acțiune iritantă locală și dureri pe traiectul vaselor.
2. Hematurie și hemoragii.
3. Insuficiență cardiovasculară.
4. La administrarea îndelungată – osteoporoză și calcificarea țesuturilor moi.

În cazul supradozării heparinei se utilizează protamină sulfat.

Protamina sulfat este un polipeptid bazic, utilizat ca antidot specific în hemoragiile determinate de supradozarea heparinei și pentru prevenirea hemoragiilor ce pot să apară după intervenții chirurgicale, ca urmare a tratamentului cu heparină, doza recomandată fiind de 100 mg protamină sulfat, în perfuzie intravenoasă, pentru fiecare 10 000 UI heparină.

Reacții adverse: bradicardie, hipotensiune arterială, dispnee, risc de SCID în caz de supradozare.

Actualmente în scopul prevenției tromboemboliilor se utilizează pe larg heparinele fracționate (cu masă moleculară mică), cum sunt: ***nadroparina de calciu, enoxaparina de sodiu, sulfodexilul*** etc. Preparatele nominalizate posedă un șir de avantaje, comparativ cu heparina standardă. Manifestă biodisponibilitate excelentă la administrare subcutanată, au timpul de înjumătățire mai mare, practic sunt lipsite de efectul antitrombinic, ceea ce contribuie la o incidență mai mică a reacțiilor indezirabile.

Contraindicații: hipersensibilitate (alergie specifică) la preparat, hemoragii sau tendință la hemoragii, ulcerul gastric și duodenal, colită ulceroasă, afecțiuni însoțite de coagulabilitate diminuată (hemofilie, diateze hemoragice, trombocitopenie, insuficiența factorilor de coagulare), hipertensiune arterială (cu TA diastolică >105 mm Hg), după traume cerebrale, intervenții chirurgicale, afecțiuni grave ale ficatului, rinichilor, leucemie, anemii hipo- și aplastice, tuberculoză pulmonară etc.

Anticoagulantele indirecte

Preparatele acestui grup se clasifică ***după durata acțiunii***:

1. De durată scurtă: acenocumarol, biscumacetat de etil, fenindiona

- latența efectului – 12-48 de ore;
- durata efectului – 36-72 de ore;
- perioada de înjumătățire – 2-11 ore.

2. De durată medie: omefină

- latența efectului – 48-72 de ore;
- durata efectului – 48-96 de ore;
- perioada de înjumătățire – 8-12 ore;

3. *De durată lungă:* warfarină, feprocumonă, difenadionă
   - latența efectului – 48-96 de ore;
   - durata efectului – 120-480 ore;
   - perioada de înjumătățire – 14-47 ore.

Farmacodinamie. Anticoagulantele indirecte sunt substanțele care acționează ca antimetaboliți ai vitaminei K la nivel hepatic. Ele inhibă toate etapele de sinteză a factorilor de coagulare care fac parte din complexul protrombinic (II, VII, IX și X), etape dependente de vitamina K. Preparatele dilată vasele coronariene, măresc permeabilitatea vaselor, relaxează musculatura bronșiilor, intestinului, sporesc eliminarea acidului uric.

Farmacocinetică. Administrate oral se absorb bine din tubul digestiv. Se leagă în proporție de peste 90% cu proteinele plasmatice. Sunt metabolizate hepatic. Penetrează bariera placentară și se secretă în cantități mici în laptele matern.

Indicații: tratamentul și profilaxia trombozelor venoase profunde, tromboembolilor la pacienții cu fibrilație atrială, cu valvulopatii și valvule protetice, angina pectorală instabilă, infarct miocardic acut, dereglări tranzitorii ale circulației cerebrale, ictus ischemic, ateroscleroza vaselor periferice (membrelor inferioare), perioada postoperatorie (chirurgie, ginecologie, ortopedie etc.).

Contraindicații:

A. ***Absolute:*** hemoragii, intervenții oftalmologice și neurologice, graviditatea, lactația, afecțiuni cu grad înalt de hemoragii, ulcer gastric și duodenal în acutizare, insuficiența hepatică și renală grave, dereglări ale circulației cerebrale de tip hemoragic.

B. ***Relative sau precauții:*** intervenții chirurgicale, extracții dentare, puncții seroase, injecții i.m., imposibilitatea controlului după coagulabilitatea sângelui, asocieri cu medicamente ce măresc efectul lor (salicilați, sulfamide, metronidazol, tetracicline, analgezice opioide, izoniazidă, eritromicină, omeprazol, acid etacrinic, amiodaronă), asocieri cu medicamente ce micșorează efectul lor (antacidele, rifampicina, colestiramina, barbituricele, grizeofulvina, carbamazepina, sucralfatul, neurolepticele, glicozidele cardiace, diureticele, tranchilizantele, glucocorticoizii, anticoncepționale orale, antihistaminicele etc.).

Efecte adverse: micro- și macrohematurie, hemoragii (gingivale, nazale etc.), hematoame și alte manifestări ale diatezei hemoragice, necroze ale țesuturilor moi (gluteusului, glandelor mamare, regiunea maxilofacială etc.), mai sunt posibile: dereglări dispeptice, greață, vomă, leucopenie, teratogenitate (malformații), hepatotoxicitate, reacții alergice, alopecie, retromboze, nefrotoxicitate, gust neplăcut în cavitatea bucală.

Ca antidot specific în hemoragiile produse de supradozarea anticoagulantelor indirecte se folosește vitamina K.

La adresarea bolnavului cu acuze de hemoragie gingivală (gingivoragie) medicul stomatolog trebuie să clarifice dacă pacientul n-a folosit anticoagulante – unul din primele semne de supradozare.

9.1.2. Antiagregantele plachetare

Antiagregantele plachetare sunt medicamente capabile să inhibe agregarea plachetară şi alte procese responsabile de formarea trombusului plachetar („alb") în stadiile iniţiale.

Clasificarea antiagregantelor

A. Inhibitorii metabolismului acidului arahidonic al trombocitelor:
1. **Inhibitorii fosfolipazei:** glucocorticoizii;
2. **Inhibitorii ciclooxigenazei:** antiinflamatoare nesteroidiene (acid acetil-salicilic, diclofenac, indometacină etc.), sulfinpirazonă;
3. **Inhibitorii selectivi ai tromboxan-sintetazei:** indobufen, dazoxiben.

B. Preparatele ce măresc concentraţia şi durata de acţiune a AMPc:
1. **Activatorii adenilatciclazei:** prostaciclină, enoprostenol, alprostadil;
2. **Inhibitorii fosfodesterazei:**
   a) derivaţii xantinici: pentoxifilină, xantinol nicotinat, aminofilină;
   b) alcaloizii din vinca minor: vinpocetină;
3. **Inhibitorii adenozindezaminazei şi fosfodiesterazei:** dipiridamol.

C. Preparatele ce inhibă receptorii tromboxanului A_2: dextranii 40,70, sultroban, daltroban, ridogrel.

D. Preparatele ce blochează receptorii ADP şi inhibă expunerea receptorilor membranari GP II b/III a: ticlopidină, clopidogrel.

E. Inhibitorii receptorilor membranari specifici GP II b/IIIa: abriximab, tirofiban, tradafiban, xemilofiban, lamifiban, sibrafiban, integrelină.

F. Preparatele ce stimulează sinteza prostaglandinei I_2 (prostaciclinei): pentoxifilină; derivaţii cumarinici; acid nicotinic.

Acidul acetilsalicilic. Pe lângă efectele antiinflamator, analgetic şi antipiretic, acidul acetilsalicilic prezintă, suplimentar, un efect antiagregant plachetar de lungă durată.

Acidul acetilsalicilic inhibă ireversibil ciclooxigenaza. Aspirina inhibă atât ciclooxigenaza din trombocit, cât şi ciclooxigenaza din endoteliu vascular. Sensibilitatea enzimei din trombocit la acţiunea inhibitoare a aspirinei este de circa 30 de ori mai mare decât sensibilitatea aceleiasi enzime din endoteliul vascular. Aceasta face posibil ca la doze mici de aspirină (75-150 mg/zi) să fie inhibată numai sinteza de TxA_2 (factor puternic proagregant plachetar) din trombocit fără a fi afectată sinteza de prostaciclină (PGI_2) din endoteliul vascular. În acest fel raportul dintre prostaciclină şi TxA_2, raport esenţial pentru homeostazia agregării plachetare este modificat în favoarea prostaciclinei şi agregarea plachetară se reduce. În trombocit acidul arahidonic este transformat preponderent (70-80%) în tromboxan A_2, pe când în endoteliul vascular acelaşi acid arahidonic se transformă preponderent în prostaciclină (antiagregant plachetar).

Acidul acetilsalicilic are numai proprietăţi antiagregante trombocitare; el nu împiedică adeziunea trombocitară şi nu prelungeşte durata de viaţă a trombocitelor.

Se indică pentru profilaxia trombozelor arteriale coronariene şi cerebrale, în angină instabilă, infarct miocardic, intervenţii chirurgicale coronariene, ischemii cerebrale tranzitorii.

Se administrează oral, doze mici 75-350 mg/zi sau 500 mg la 2-3 zile.

Reacții adverse: tulburări iritative digestive (pirozis, greață, vomă, hematemeză), la care se adaugă diverse fenomene alergice care impun testarea sensibilității la aspirină.

Sulfinpirazona este un metabolit activ al fenilbutazonei, utilizat ca antiinflamator și uricozuric. Pe lângă aceste efecte, sulfinpirazona are și efect antiagregant plachetar.

Sulfinpirazona inhibă ciclooxigenaza trombocitară, cu împiedicarea sintezei tromboxanului A_2, dar spre deosebire de aspirină, efectul sulfinpirazonei este de scurtă durată. Ca urmare, este redusă agregarea trombocitară. Suplimentar, sulfinpirazona scade și aderarea trombocitelor la endoteliul lezat, iar timpul de viață al trombocitelor este prelungit.

Indicațiile sulfinpirazonei vizează profilaxia recidivelor la bolnavi cu antecedente de infarct miocardic, profilaxia accidentelor tromboembolice la pacienți cu proteze valvulare cardiace sau șunturi arterovenoase.

Se administrează oral, în doză de 200 mg, de 4 ori/zi.

Reacții adverse: iritație digestivă, reacții alergice, tulburări hematologice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, agranulocitoză), rar retenție hidrosalină moderată.

Contraindicații: ulcer gastroduodenal, boli renale și hepatice, litiază urică, nefropatie gutoasă, alergie la sulfinpirazonă.

Dipiridamolul (Persantin®) scade adeziunea trombocitelor la endoteliul lezat, scade agregarea trombocitară și prelungește durata de viață a trombocitelor, deoarece preparatul inhibă fosfodiesteraza, crescând astfel cantitatea de AMP_c din trombocite, care are efect antiagregant.

Se indică pentru profilaxia accidentelor tromboembolice la bolnavii cu proteze valvulare, în administrare orală, în doză de 300-800 mg/zi.

Reacțiile adverse: cefalee, vertij, greață, vomă, diaree.

Ticlopidina este un compus de sinteză, care scade adeziunea și agregarea plachetară, ca urmare a modificării directe a membranei trombocitare.

Se indică pentru profilaxia infarctului miocardic și a accidentelor vasculare cerebrale la bolnavii predispuși și pentru corectarea tulburărilor plachetare apărute în circulația extracorporală, în cazul intervențiilor chirurgicale pe cord sau hemodializei cronice, administrat oral, în doză de 250-500 mg/zi.

Reacții adverse: diaree, greață, dureri abdominale, rar neutropenie (necesită control hematologic la intervale de două săptămâni).

Dextranul 70 este un polizaharid utilizat ca substituent plasmatic, dar care prezintă suplimentar și efect antiagregant plachetar, deoarece interferă cu funcțiile plachetare și împiedică polimerizarea fibrinei.

Se indică pentru prevenirea trombozelor postoperatorii, după intervenții în sfera ginecologică și ortopedică, în administrarea perfuzabilă intravenoasă, în cantitate de 250-500 ml, înainte și după intervenția chirurgicală, apoi se continuă săptămânal cu două perfuzii intravenoase (aceeași cantitate), în timp ce bolnavul este imobilizat la pat.

Poate provoca supraîncărcarea volemică, hemoragii, reacţii alergice, senzaţie de constricţie toracală, wheezing.

Dextranul 70 este contraindicat în caz de anemie severă, trombocitopenie, scăderea concentraţiei plasmatice a fibrinogenului.

9.1.3. Fibrinoliticele

Fibrinoliticele sunt substanţe care lizează cheagul de fibrină, prin activarea directă sau indirectă a plasminei (fig. 18).

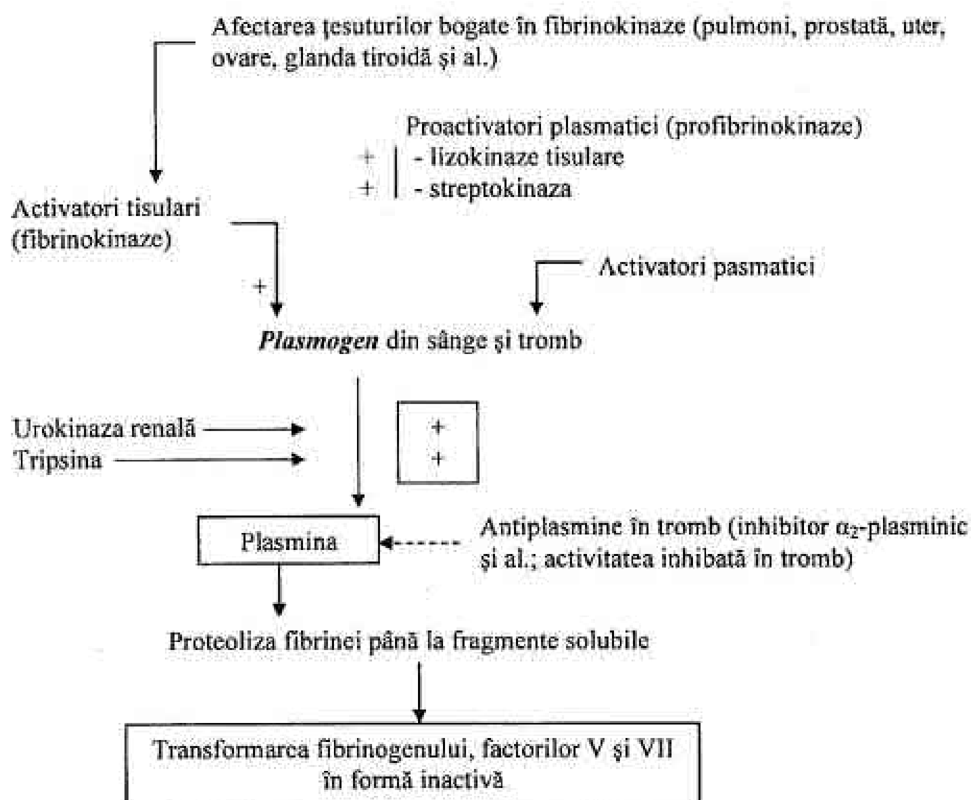


Fig. 18. *Schema activării sistemului plasminei (D. Harchevici, 2010)*

Clasificarea

A. Cu acţiune **directă:** fibrinolizina, tripsina.

B. Cu acţiune **indirectă:** streptokinaza; streptodekaza; antistreplaza-t-AP (Alteplaza®); rt-AP (Aktilize®, Reteplaza®); urokinaza; prourokinaza; nasaruplaza; lanoteplaza; tenekteplaza; stafilokinaza.

Eficacitatea acestor medicamente este mare asupra trombilor apăruţi recent, dar ele sunt ineficiente faţă de trombii mai vechi de 72 de ore.

Fibrinoliticele sunt indicate în caz de embolii pulmonare, infarct miocardic la

debut, tromboze venoase profunde (sindrom de venă cavă superioară, tromboflebita ascendentă a venei iliofemurale). Se recomandă să se administreze cât mai rapid la debutul afecţiunii, pe perioade scurte şi în asociere cu ***anticoagulante*** (iniţial ***heparină***, apoi ***warfarină***).

Plasmina este o enzimă proteolitică specializată în proteoliza fibrinei şi cheagurilor sanguine. În sânge se află sub formă de profibrinolizină (plasminogen) care poate trece în forma activă sub influenţa unor activatori tisulari (urokinaza) sau de altă provenienţă (streptokinaza). Activitatea maximă se manifestă în primele ore după formarea cheagurilor şi este redusă în cazul cheagurilor vechi.

Indicaţii: Tromboemboliile arterelor periferice, pulmonare, encefalice, infarctul de miocard, tromboflebita acută şi acutizarea celei cronice, tromboza arterei centrale a retinei şi ramurilor ei (numai primele 24 de ore).

Plasmina se utilizează în asociere cu heparina. La fiecare 2000 U fibrinolizină se adaugă 10000 U heparină şi amestecul se administrează în perfuzie i.v. cu viteza 10-17 picături/min, iar în toleranţă bună 15-20 picături/min. Doza totală a preparatului este de 20000-40000 U şi durata perfuziei 3 ore. În oftalmologie - 300 U de fibrinolizină se dizolvă în 0,5 ml apă injectabilă şi se administrează subconjunctival în regiunea sclerei sau plica inferioară după o anestezie uşoară prealabilă cu soluţie 0,5% tetracaină. Injecţiile se repetă la 1-2 zile, în total 3-10 injecţii.

Efecte adverse: reacţii alergice (febră, frisoane, hiperemia feţei, urticarie ş.a.), uneori hipotensiune arterială. La administrarea subconjunctivală sunt posibile dureri tranzitorii în locul injecţiei.

Contraindicaţii: diateză hemoragică, hemoragii, rănile deschise, hepatita acută şi ciroza hepatică, ulcerul gastric şi duodenal, nefrită, fibrinogenopenia, tuberculoza pulmonară în formă acută, boala actinică. Hipertensiunea arterială severă (peste 220/120 mm Hg) este o contraindicaţie relativă (preparatul poate fi administrat numai după indicaţii vitale).

Se recomandă controlul febrinogenemiei şi indicelui protrombinic, care nu trebuie să scadă sub 40% al timpului coagulării sângelui.

Actualmente plasmina se utilizeaza foarte rar. Se folosesc streptokinaza şi alte enzime fibrinolitice care se caracterizează printr-un efect mai stabil şi efecte adverse mai puţine.

Streptokinaza este o proteină sintetizată de streptococii beta-hemolitici de grup H. În sânge interacţionează cu plasminogenul şi formează un complex activator, care transformă plasminogenul din sânge sau cheagul sanguin în plasmină. Acest complex poate fi inactivat parţial de anticorpii antistreptococici din sânge. Plasmina degradează fibrina din cheag, precum şi fibrinogenul şi alte proteine plasmatice.

Odată cu creşterea activităţii fibrinolitice, scade nivelul fibrinogenului plasmatic şi implicit, a vâscozităţii plasmei şi a sângelui şi agregarea hematiilor. Timpul trombinic scade de aproximativ 2 ori în 4 ore şi se restabileşte în 24 de ore. În administrarea i.v. a streptokinazei scade tensiunea arterială, rezistenţa vasculară periferică şi postsarcina cardiacă.

Streptokinaza este un alergen puternic şi stimulează producerea de anticorpi.

Efectul lor persistă circa 4 ani. În acest răstimp utilizarea streptokinazei este contraindicată.

Indicaţii: infarctul miocardic acut, embolismul pulmonar, tromboza venoasă profundă, tromboza sau embolismul arterelor, ocluzia canulei arterio-venoase.

Strepokinaza se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă, iniţial 250.000 într-o jumătate de oră, apoi 100.000 UI/oră timp de 24-72 ore.

Efecte adverse. Poate provoca febră de natură alergică, hemoragii, cefalee, dureri lombare, manifestări alergice severe, rezistenţă la tratament, aritmii după liza trombului, hipotensiune arterială severă, edem pulmonar necardiogen, creşterea activităţii transaminazeler serice.

Contraindicaţii: hemoragiile interne active, accidentele cerebro-vasculare recente (până la 2 luni) şi chirurgia intracraniană, hipertensiunea arterială severă necontrolată, hipersensibilitatea la streptokinază.

Urokinaza este o enzimă sintetizată de rinichiul uman, care transformă direct ***plasminogenul*** (inactiv) în ***plasmină*** (activă).

Se administrează în perfuzie intravenoasă, iniţial 300.000 unităţi în primele 10 minute, apoi se continuă cu 300.000 unităţi/oră timp de 12-24 ore.

Alteplaza, comparativ cu alte preparate fibrinolitice (în special cu streptokinaza), acţionează mai selectiv asupra trombului, are perioadă de înjumătăţire mai redusă (4-5 min) şi nu manifestă proprietăţi antigenice, ceea ce permite administrarea repetată a preparatului, inclusiv la bolnavii, ce au administrat anterior streptokinaza.

Similar altor preparate trombolitice, alteplaza în doze terapeutice poate genera complicaţii hemoragice. Ultimele limitează administrarea vastă a preparatului.

Alteplaza se utilizează în calitate de tratament trombolitic în primele 12 ore de la începutul infarctului şi, de asemenea, în cazul tromboemboliei pulmonare acute.

Indicaţii: profilaxia şi tratamentul trombozelor în cardul accidentelor vasculare cerebrale, cardiopatiei ischemice, infarctului de miocard; prevenţia trombozelor în cardiochirurgie şi hemodializele repetate; profilaxia retinopatiei diabetice.

Reacţii adverse: diaree, dureri abdominale, reacţii alergice, vertij. Uneori sunt posibile fenomene hemoragice, trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză.

9.2. Hemostaticele

Hemostaticele sunt medicamente capabile să stopeze sângerarea produsă prin lezarea vaselor mici, fie prin favorizarea proceselor de coagulare, fie prin inhibarea fibrinolizei, fie prin influenţarea trombocitelor şi vaselor sanguine.

Pentru profilaxia şi tratamentul hemoragiilor acute şi cronice şi hemogeniei se utilizează remediile ce sporesc hemostaza. Dereglările hemostazei pot apărea datorită deficitului factorilor de coagulare genetic condiţionat (hemofilia etc.), activării acute a proceselor de fibrinoliză, inhibării adeziunii şi agregării plachetelor, după intervenţii chirurgicale traumatice, mai ales pe pulmoni şi organele bazinului mic, după extracţii dentare, în maladiile hepatice, carenţa proteică, şoc, boala actinică, intoxicaţii, sub influenţa unui şir de substanţe medicamentoase.

Clasificarea hemostaticelor cu acțiune sistemică

I. Preparatele care induc procesul coagulării - **coagulantele**

A. Cu acțiune directă.

a) preparatele din sânge: fibrinogen; concentratele factorilor VIII, IX și XIII.

b) fosfolipide tromboplastinice: fibracel.

c) preparatele cu activitate de tip trombinic: batroxobin (extracte din veninul unor șerpi).

B. Cu acțiune indirectă: fitomenadionă, menadionă, menadionă sodiu sulfat, menadionă sodiu fosfat, menadiol sodiu sulfat.

II. Preparatele antifibrinolitice:

a) sintetice: acid aminocaproic, acid tranexamic, acid aminometilbenzoic.

b) de origine animalieră: aprotinină.

III. Preparatele proagregante: preparatele de calciu (gluconat de calciu, clorură de calciu, kaliu glicerofosfat, serotonină, carbazocromă).

IV. Preparatele angioprotectoare:

a) preparate sintetice: piricarbat, dobesilat de calciu, etamsilat, acid ascorbic.

b) preparate de origine vegetală: rufazid, evercetină, venoturon.

c) preparate de origine animală: sulodexid.

Clasificarea hemostaticelor cu acțiune locală

I. ***Preparatele vasoconstrictoare***: epinefrină, norepinefrină.

II. ***Preparatele astringente***: clorură ferică, clorură de aluminiu.

III. ***Preparatele cu activitate tromboplastinică***: pulbere sau soluție de tromboplastină, veninul de viperă (*Vipera russeili*).

IV. ***Preparatele ce transformă fibrinogenul în fibrină***: trombină.

V. ***Materiale hemostatice absorbabile*** (matrice pentru coagularea locală): burete de fibrină umană, burete hemostatic, gelatină, celuloză oxidată.

Coagulantele

Preparatele verigii finale a cascadei de coagulare, sau care asigură sinteza factorilor coagulării.

Coagulantele cu acțiune directă

Fibrinogenul se obține din plasma sângelui de donator și se livrează sub formă de pulbere sterilă în flacoane: soluția preparată înainte de administrare este opalescentă și poate conține flocoane mărunte insolubile. Se administrează intravenos în perfuzie prin sistemul cu filtru (se anexează la preparat). Sub acțiunea ionilor de calciu și trombinei fibrinogenul se transformă în fibrină monomer, care apoi se transformă cu participarea factorului XIII în fibrina polimer – cheagul stabil.

Indicații. Fibrinogenul se utilizează în stările de hipo- și afibrinogenemie, în fibrinoliză acută după intervenții chirurgicale sau traume ale pancreasului, tiroidei,

plămânilor, prostatei; în obstetrică (avort criminal, rezus conflict, detaşarea placentei, operaţii cezariene etc.); în şoc traumatic şi perfuzant, arsuri, infecţie anaerobă; hemofilie A; în afecţiunile hepatice (cu hipofibrinogenemie); în hemoragii capilare de suprafaţă; hipofibrinogenemie pe fondal de utilizare a anticoagulantelor indirecte.

Contraindicaţii: hipercoagulabilitate (tromboze, tromboflebite); stări protrombotice, infarct miocardic, insuficienţă cardiacă decompensată, ictusul ischemic.

Reacţii adverse: reacţii alergice.

Trombina. Sub formă de pulbere se obţine din plasma sângelui uman în formă de protrombină, care artificial se activează de tromboplastină şi ionii de Ca^{2+}. Ea transformă fibrinogenul în fibrină-monomer şi activează factorul membranostabilizant (XIII). Ultimul produce polimerizarea fibrinei, care şi formează temelia trombusului roşu. Trombina posedă acţiune enzimatică rapidă şi foarte puternică; administrarea parenterală este inadmisibilă, întrucât produce coagularea intravasculară a sângelui şi tromboze multiple. Se utilizează numai topic sub formă de şerveţele îmbibate cu soluţie, mai frecvent sub formă de burete hemostatic. Se aplică pe ţesutul sângerând în operaţiile pe organele parenchimatoase (de obicei – ficatul), hemoragiile din ţesutul osos, gingii, mai ales, la pacienţii cu dereglări ale coagulabilităţii sanguine.

Coagulantele cu acţiune indirectă

Vitaminele K sunt compuşi naturali (*fitomenadiona* – din plante şi *menachinona* – produsă de bacteriile grampozitive ale florei intestinale) sau de sinteză (*menadiona*), utilizaţi în hemoragii determinate de deficitul unor factori ai coagulării sintetizaţi hepatic sub influenţa vitaminei K – *protrombina (II), proconvertina (VII), factorul Christmas (IX) şi factorul Stuart-Prower (X).*

Vitaminele K acţionează precum cofactorii sistemului enzimatic microzomial care catalizează gama-carboxilarea radicalilor glutamici ai glicoproteinelor, care devin capabile să lege ioni de calciu şi interacţionează cu fosfolipidele ce participă la coagulare, activându-le, fapt care conduce în final la transformarea ***fibrinogenului*** în *fibrină.*

Vitamina K se absoarbe activ în prima porţiune a intestinului subţire, absorbţia fiind dependentă de sărurile biliare, se concentrează hepatic şi se metabolizează rapid, rezultând derivaţi glucuronoconjugaţi, care se elimină prin bilă şi urină.

Necesarul zilnic de *vitamine K* pentru un status de coagulare normal este de 35-70 µg.

Indicaţii: supradozarea anticoagulantelor indirecte: în perioada pre- şi postoperatorie pentru profilaxia hemoragiilor; hemoragii capilare şi parenchimatoase; hemoragii gastrice, intestinale, pulmonare; boala actinică; purpura trombocitopenică; pseudofilii (deficit congenital ai factorilor II şi VII); la bolnavii cu tuberculoză, tireotoxicoză, insuficienţă cardiacă cronică; boli hepatice; în timpul gravidităţii; la nou-născuţi; la pacienţii de vârstă înaintată; la întrebuinţarea de lungă durată a remediilor chimioterapice; rahitism carenţial.

Contraindicaţii: stări de hipercoagulabilitate; nou-născuţi şi sugari (menadionă).

Reacţii adverse: accidente tromboembolice, sclerodermie locală (menadionă); dispnee, dureri toracice, hipotensiune, dureri precordiale sau chiar deces (fitomenadionă); anemie hemolitică, hiperbilirubinemie şi icter nuclear (hiperbilirubinemia se datorează competiţiei între pigmenţii biliari şi menadionă pentru procesul de glucuronoconjugare).

Menadiona prezintă analogul solubil al vitaminei K. Se administrează intern câte 15-30 mg 2-3 ori/zi; intramuscular câte 1-2 ml pe parcursul a 3-4 zile, cu repetarea peste 3-4 zile la necesitate.

Fitomenadiona se poate administra intern câte 10-20 mg 3-4 ori/zi sau intramuscular, intravenos 5-40 mg/zi.

Vitamina K în practica stomatologică uneori se administrează cu 2-3 zile înaintea operaţiilor în regiunea maxilofacială. Menadiona, de asemenea, posedă proprietăţi antiinflamatorii şi se foloseşte local în tratamentul stomatitelor, gingivitelor, parodontitei.

Antifibrinolitice

Substanţe sintetice sau de provenienţă animalieră cu activitate antienzimatică, care reduc activitatea fibrinolitică a sângelui şi ţesuturilor.

În unele stări patologice are loc activarea sistemului de fibrinoliză, care nu se limitează cu regiunea trombozei, dar capătă caracter sistemic şi foarte periculos. Cele mai probabile cazuri de generalizare a fibrinolizei se consideră: a) hiperreactivitatea individuală a sistemului fibrinolitic protector, care reacţionează la tromboză cu reacţie neadecvată – astfel de reacţie nu se poate prognostica din timp; b) eliberarea excesului de lizokinaze tisulare în afectări vaste ale ţesutului pulmonar, renal, glandular, pereţilor venelor; c) septicemia cu eliberarea toxinelor microbiene, enzimelor de tipul streptokinazei. În toate cazurile de fibrinoliză generalizată este indicată terapia urgentă cu inhibitoarele procesului şi cu fibrinogen, infuzie de plasmă.

Clasificarea antifibrinoliticelor

A. Sintetice: acidul aminocaproic, acidul tranexamic, acidul aminometilbenzoic;

B. De origine animalieră: aprotinină.

Acidul epsilon-aminocaproic este un compus de sinteză, înrudit cu lizina care acţionează ca inhibitor al fibrinolizei, deoarece inhibă competitiv activitatea *plasminogenului*, împiedicând formarea *plasminei*.

Se indică în hemoragii prin hiperfibrinoliză apărute prin supradozarea medicaţiei fibrinolitice la bolnavi cu ciroză, cancere metastatice, hemopatii maligne, în hemoragii care survin în intervenţii chirurgicale ginecologice, digestive, ORL, în caz de hematurii, melenă, menometroragii, ca medicaţie adjuvantă în hemofilii şi profilactic, la bolnavi cu anevrisme intracraniene nerupte, traume şi intervenţii chirurgicale asupra organelor bogate în activatori ai plasminogenului (plămâni, prostată, pancreas, glanda tiroidă etc.); transfuzii masive, hemoragii gastrointestinale, pulmonare, subarahnoidale, ruperea precoce a placentei, moartea intrauterină a fătului, sepsis.

Acidul epsilon-aminocaproic se administrează oral, în doză de 6 g, de 4 ori/zi sau în perfuzie i.v., începând cu o doză de 6 g, administrată în 30 minute, apoi se continuă cu 1 g/oră, până la oprirea hemoragiei.

După administrarea orală, acidul epsilonaminocaproic poate să provoace greață, diaree, amețeli, cefalee, obstrucție nazală.

Administrarea injectabilă intravenoasă rapidă poate fi urmată de bradicardie, hipotensiune, aritmii.

Acidul tranexamic – este un *analog al acidului epsilonaminocaproic*, cu aceleași proprietăți și indicații, dar cu potență mai mare.

Se administrează oral, în doză de 30 mg/kg de 4 ori/zi.

Aprotinina – este un polipetid care inhibă unele dintre enzimele proteolitice (*kalicreina, activatorii plasminogenului, plasmina, tripsina, chimotrispina*).

Se administrează profilactic și curativ în hemoragii prin hiperfibrinoliză, pancreatită acută, dermatită buloasă, i.v. lent sau sub formă de perfuzie i.v., inițial 500 000 U.K.I. (unități inhibitoare al kalicreinei), apoi 200 000 U.K.I. la 6 ore.

Reacții adverse sunt în general de natură alergică.

Inhibitoarele fibrinolizei în practica stomatologică se utilizează pentru stoparea hemoragiilor masive în intervențiile chirurgicale în cavitatea bucală, extracțiile dentare la bolnavii cu hemoragie.

Aprotinina se utilizează în tratamentul proceselor inflamatorii în regiunea maxilofacială, deoarece scade activitatea enzimelor proteolitice și diminuează procesele de alterare.

Aprotinina suplimentar se indică în: pancreatită acută, șoc traumatic, sepsis, hemoragii, combustii, pneumonii grave, diverse maladii ale articulațiilor.

Indicațiile: hemoragiile gastrointestinale, pulmonare; hemoptizie; boala actinică; trombocitopenie; vasculită hemoragică; transfuzie masivă de sânge conservat.

Sărurile de calciu în practica stomatologică se utilizează ca remedii hemostatice, în parodontoză (intern), de asemenea, pentru profilaxia și stoparea hemoragiilor postoperatorii (intravenos).

Sărurile de calciu (clorura și gluconatul) se administrează oral și intravenos.

Contraindicații: tromboză, tromboflebită, ateroscleroză, hiperglicemie.

Reacții adverse: intravenos – bufeuri de căldură, hiperemie, vasodilatație, intramuscular, subcutan – senzație de căldură, infiltrație și chiar necroză tisulară, oral – greață, vomă, gastrită.

Preparatele serotoninei. Se acumulează în trombocite sub formă de granule, cu eliberarea din trombocitele activate, împreună cu ADP și adrenalina și stimulează agregarea plachetară, contribuie la formarea trombinei cu activarea procesului de coagulare, stimulează musculatura netedă vasculară cu vasoconstricție. Produc efect coagulant, agregant plachetar, acțiune vasoconstrictoare cu scăderea permeabilității vasculare.

Indicații: sindrom hemoragic cu diminuarea agregării plachetare (trombocitopenie, trombocitopatie), vasculită hemoragică, boala actinică, boala Werlhof, administrarea citostaticelor, anemie hipo- și aplastică.

Contraindicații: glomerulonefrite acute și cronice, nefroză lupoidă, anurie,

hipertensiune arterială medie şi gravă, stări însoţite de hipercoagulare, edem Quincke, astm bronşic.

Reacţii adverse: intravenos – flebite (dureri de-a lungul venelor), greaţă, dureri abdominale, diaree, disconfort cardiac, hipertensiune arterială, senzaţie de greutate în cap, deprimarea respiraţiei, oligurie.

Carbazocroma este un compus de sinteză, înrudit cu adrenalina. Împreună cu alţi factori trombocitari (ADP, adrenalina etc.) stimulează agregarea plachetară, scurtează timpul de sângerare, creşte rezistenţa capilară şi scade permeabilitatea capilară.

Indicaţii: hemoragii capilare şi parenchimatoase, hemoragii gastrointestinale, pulmonare, epistaxis, trombocitopenie şi trombocitopatie.

Se administrează intramuscular sau subcutan (1,5 mg de 1-3 ori/zi), local sub formă de tampoane îmbibate cu soluţie de 0,025%, oral 2,5 mg de 3-6 ori/zi.

Rutozida este o substanţă care face parte din grupa vitaminelor P. Este indicată în hemoragii retiniene prin fragilitate capilară, apărut la diabetici, aterosclerotici, hipertensivi, în doză de 80 mg/zi, administrată oral sau injectabil i.m.

Troxerutina face parte din grupa vitaminelor P şi este indicată în boala varicoasă, în administrare orală, 0,6-2 g/zi.

Hemostaticele de origine vegetală

Farmacodinamia. Acţiunea se bazează pe componenţii activi: taninuri, vitamine (C, P, K.), uleiuri eterice, alcaloizi, acizi graşi. Stabilizează peretele vascular şi micşorează permeabilitatea capilarelor, posedă acţiune antiinflamatoare.

Indicaţii: hemoragii gastrointestinale, hemoroidale, hemoragii după intervenţii chirurgicale în ORL, urologie, ginecologie, hemoragii capilare în angiopatiile diabetice, epistaxis, hemoragii gingivale, parodontoze etc.

Se utilizează sub formă de infuzii, decocturi, tincturi, extracte.

Hemostaticele locale utilizate în stomatologie

În chirurgia buco-dentară, problemele generate de tulburările de hemostază sunt incluse în 3 categorii:

- defecte vasculare cu scăderea rezistenţei capilare;
- alterarea funcţiei trombocitelor;
- alterarea coagulării.

Defectele vasculare sunt asociate cu deficienţe de vitamină C sau terapie prelungită cu glucocorticoizi. În hipovitaminoza C există o tendinţă la sângerări gingivale datorită fragilităţii vasculare. Extracţia dentară se poate solda cu hemoragie, dar aceasta poate fi controlată prin tamponament compresiv sau sutură. Tratamentul prelungit cu *glucocorticoizi* poate genera trombocitopenie şi o contractilitate inadecvată a vaselor mici. Şi în acest caz hemoragia după extracţia dentară se corectează prin aceleaşi proceduri.

Dintre medicamentele care cresc rezistenţa capilară şi micşorează permeabilitatea capilară se pot folosi: *Carbazocroma, Rutozida, Troxerutina, Etamsilatul.*

În trombocitopeniile severe de diverse cauze (radioterapie, leucemie etc.) este

necesară o transfuzie cu concentrat trombocitar înaintea unei intervenţii chirurgicale stomatologice.

O atenţie deosebită trebuie acordată manevrelor stomatologice sângerânde la hemofilici. La aceşti pacienţi se evită injectarea unui *anestezic local*, care poate genera un hematom profund ce poate ameninţa căile respiratorii. În aceste cazuri, analgezia se poate face cu *protoxidul de azot* (inhalator). Aceasta procedură terapeutică este însă controversată actualmente.

În hemofilia de tip A, o procedură stomatologică sângerândă se face după o transfuzie de concentrat de factor VIII, transfuzie care se repetă după 12 ore, *sânge integral proaspăt, plasmă integrală proaspătă, crioprecipitate de globulină antihemofilică A*. La acestea se asociază un *antifibrinolitic (acidul epsilonaminocaproic* sau *acidul tranexamic)*, care reduce necesarul de factor VIII. *Antifibrinoliticul* se administrează înainte de intervenţie şi se continuă după intervenţia dentară până când dispare riscul hemoragiei.

În cazul hemofiliei cu deficit de factor IX, se administrează perfuzie cu concentrat de factor IX înainte de intervenţie. *Acidul tranexamic* se administrează în doză de 25 mg/kg corp de 3-4 ori pe zi cu 24 ore înainte de intervenţie şi apoi timp de încă o săptămână după intervenţia stomatologică.

Extracţia dentară la un pacient sub tratament cu *heparină* se face la 4-6 ore de la administrarea i.v. a heparinei, când efectul anticoagulant este minim. Dacă pacientul se află sub perfuzie cu *heparină* înaintea extracţiei, se administrează *sulfat de protamină*, în doză de 1 mg pentru 100 U *heparină*. Tratamentul stomatologic se face în regim de spitalizare, cu monitorizarea timpului de tromboplastină parţial activată.

În cadtul tratamentului cu *anticoagulante orale (acenocumarol)*, orice intervenţie dentară sângerândă se face numai după consultarea medicului cardiolog care coordonează tratamentul anticoagulant al pacientului. Se întrerupe tratamentul anticoagulant pentru 24-48 ore sau se reduce doza. Extracţiile de urgenţă la pacienţii sub tratament cu *anticoagulante orale* se fac dacă timpul Quick nu depăşeşte de 2-2,5 ori valorile normale. Alveola după extracţie va fi meşată şi suturată. Dacă apare hemoragia, se administrează i.v. plasmă proaspătă, iar în cazuri severe, care ameninţă viaţa, se administrează şi fitomenadionă, 10-20 mg.

Hemostaticele cu acţiune locală, în funcţie de mecanismul lor de acţiune sunt: *vasoconstrictoarele simpatomimetice, substanţele astringente, agenţii mecanici şi trombina (tab. 52).*

Simpatomimeticele utilizate local în scop hemostatic sunt reprezentate prin *epinefrină şi norepinefrină*, care aplicate pe suprafeţe sângerânde, în soluţie 1% - 1/100 000, au efecte vasoconstrictoare urmare a acţionării receptorilor α_1 la nivelul muşchiului neted vascular arteriolar. Consecutiv, se poate realiza oprirea hemoragiilor sau controlul hemoragiei capilare în cazul extracţiilor dentare. Tot pentru acţiunea vasoconstrictoare se asociază anestezicele locale, în scopul prevenirii sau diminuării posibilelor hemoragii apărute în timpul manevrelor stomatologice de extracţie.

Astringentele sunt substanţe care, aplicate local, realizează hemostaza prin precipitarea proteinelor. Sunt reprezentate prin *săruri ale metalelor grele*: **clorura**

de zinc, sulfatul de aluminiu, clorura ferică (soluție 5-20% poate opri micile hemoragii după extracțiile dentare).

În sângerările medii, când intervenția chirurgicală nu este recomandată sau când zona hemoragică este întinsă, se utilizează: *fibrină, bureți de gelatină* și *celuloză oxidată*.

Fibrina umană sub formă de *film* sau *burete*, de obicei îmbibată în soluție de trombină, aplicată pe suprafețele sângerânde, acționează ca o matrice fibrilară care favorizează coagularea sângelui.

Bureții de gelatină aplicați pe suprafața sângerândă, ca atare sau îmbibați în soluție de trombină, absorb sângele și favorizează coagularea. Se resoarbe în 3-5 săptămâni. În prezența infecției trebuie îndepărtați după instalarea efectului hemostatic.

Celuloza oxidată, aplicată local sub formă uscată, are acțiune hemostatică. Se îndepărtează după 1-2 zile de la realizarea hemostazei sau poate rămâne pe loc absorbându-se în câteva zile.

Ambele preparate interferă cu procesul de regenerare a osului, de aceea nu trebuie folosite în hemoragiile ce însoțesc fracturile.

Trombina, component natural al procesului de coagulare, aplicată local sub formă de pulbere sau soluție (100-2000 u.i./ml), ca atare sau îmbibată în bureți de gelatină sau fibrină, realizează hemostaza în cazul sângerărilor din vase mici – ex. în cazul intervențiilor dentare. Trombina este inactivată în mediul acid.

Tabelul 52

Medicamente și preparate biologice folosite ca hemostatice locale

Acțiune vasoconstrictoare – **epinefrină, norepinefrină**
Acțiune astringentă – **clorură de zinc, clorură feroasă, sulfat de aluminiu**
Matrice pentru coagularea locală: **fibrină** (burete și film), **burete de gelatină, celuloză oxidată**
Activitate tromboplastinică și trombinică: **tromboplastină, trombină**

În hemoragiile postextracționale de cauză necunoscută, sutura plăgii după extracție poate întrerupe sângerarea. În unele cazuri, în alveolă se introduc hemostatice locale, precum sunt celuloză regenerată oxidată, gelatină (Gelaspon®), sau fibrină (bureți, pudră) care formează o rețea ce activează coagularea. Celuloza oxidată, aplicată sub formă uscată, devine în contact cu sângele o masă brună și adezivă, formând un cheag din săruri ale acidului polianhidroglucuronic și hemoglobină. În plus, prin fibrele conținute întărește rețeaua de fibrină. După 1-2 zile, masa coagulată devine gelatinoasă și se poate detașa. Se mai pot administra hemostatice care cresc rezistența peretelui capilar, cum ar fi carbazocroma, în doză de 1,5 mg, cu 3-4 ore înainte de intervenție și se continuă 2-3 zile postoperator sau etamsilat, 250-500 mg/zi, timp de 3-4 zile (tab. 53).

Local pentru oprirea hemoragiilor capilare se pot utiliza remediile astringente și cauterizante: apa oxigenată, permanganatul de potasiu, soluția alcoolică de iod, verdele de briliant ș.a.

Tabelul 53

Preparatele care influențează procesele hemostatice și fibrinolitice

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Heparină Heparinum	Flacoane (fiole), câte 1 ml, 2 ml și 5 ml (în 1 ml – 5000 UA). Flacoane (fiole), câte 1 ml și 4 ml (în 1 ml - 25000 UA). Tub-seringi, câte 0,2 ml (în 1ml – 25000 UA). Unguent (gel), câte 25,0, 30,0, 50,0 și 100,0 (în 1,0 – 100 UA, 200 UA, 300 UA, 600 UA, 1000 UA și 2400 UA heparină).	Doza individuală. Intravenos (i.m., s.c.) fiecare 4 ore. Se aplică pe porțiunile afectate ale pielii, 1-3 ori pe zi.
2.	Nadroparină Nadroparinum	Seringi, câte 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml, 0,5 ml, 0,8 ml și 1 ml (în 1 ml – 25 000 UA).	Subcutanat în regiunea peretelui abdominal la nivelul centurii, câte 0,3 ml o dată în zi.
3.	Clopidogrel Clopidogrelum	Comprimate, câte 0,075 g.	Câte 1 comprimat o dată în zi (independent de alimentare).
4.	Biscumacetat de etil Ethylis biscumacetas	Comprimate, câte 0,05 g, 0,1 și 0,3 g.	Câte 1-2 comprimate în zi (sub controlul factorilor de coagulare).
5.	Fenindionă Phenindionum	Comprimate, câte 0,01 g.	Câte 1-2 comprimate în zi (sub controlul factorilor de coagulare a sângelui).
6.	Streptochinază Streptokinasum	Flacoane, câte 250000, 750000 și 1500000 UI substanță uscată.	Înainte de utilizare se dizolvă în 10-150 ml soluție izotonică de glucoză sau clorură de sodiu. Intravenos, prin perfuzie.
7.	Fibrinolizină Fibrolysinum	Flacoane, câte 10000, 20000, 30000 și 40000 substanță uscată.	Înainte de utilizare se dizolvă în 100 – 400 ml soluție izotonică de clorură sodică. Intravenos, prin perfuzie.
8.	Acid aminocaproic Acidum aminocaproicum	Flacoane cu soluție 5%, câte 100 ml. Pulbere (granule), câte 1,5 și 60,0 g.	Perfuzie intravenoasă până la 100 ml. Câte 2,0-3,0 g, de 3-5 ori pe zi, dizolvând în apă injectabilă.
9.	Etamsilat Etamsylatum	Comprimate, câte 0,25 g. Fiole, soluție 12,5% câte 2 ml.	Câte 1-2 comprimate de 3 ori pe zi (până la 8 comprimate pe zi). Intravenos (intramuscular), câte 2-4 ml.

Continuare tabelul 53

10.	Trombina Thrombinum	Flacoane cu conţinut de trombină 125 UA.	Se utilizează numai local! (Se dizolvă în 10 ml soluţie izotonică de NaCl sau se utilizează pulberea).
11.	Menadionă Menadionum (Vikasolum)	Comprimate, câte 0,01 şi 0,015 g. Fiole, soluţie 1% câte 1 ml.	Câte 1 comprimat intern 1-2 ori pe zi. Intramuscular, câte 1-1,5 ml o dată pe zi.
12.	Fibrinogen Fibrinogenum	Flacoane, câte 1,0 şi 2,0 g de substanţă uscată.	În perfuzie intravenoasă. Înainte de utilizare se dizolvă în apă injectabilă (cantitatea de apă se indică pe etichetă).
13.	Protamină sulfat Protamini sulfas	Fiole, soluţie 1% câte 5 ml.	Intravenos lent, câte 5-10 ml (până la 30 ml în zi sub controlul coagulării sângelui).

Capitolul X. VITAMINELE

Vitaminele – sunt factori indispensabili alimentari de origine organică, prezente în produsele alimentare în cantităţi infime, nu servesc în calitate de material plastic sau sursă de energie, dar participă în reglarea proceselor biochimice şi fiziologice. Se comportă ca nişte biocatalizatori.

Vitaminoidele sunt factori biochimici alimentari neesenţiali, care sunt asemănători cu vitaminele după acţiunea fiziologică, însă la deficitul lor nu se observă evoluţia modificărilor patologice (hipo- şi avitaminoze).

Vitaminoterapia. Se disting următoarele forme de vitaminoterapie:

1. **Terapie de substituţie** – tratamentul hipo- şi avitaminozelor.
2. **Terapie de adaptare** – stimularea reacţiilor de adaptare a organismului uman.
3. **Terapia unor afecţiuni necarenţiale** – utilizarea preparatelor vitaminice pentru tratamentul afecţiunilor, care nu se referă la hipo- sau avitaminoze.

Vitaminele se folosesc pe larg în tratamentul diverselor maladii. În unele cazuri ele se administrează în calitate de preparate de bază (în avitaminoze şi hipoavitaminoze), în altele – ele constituie o parte componentă a tratamentului complex. Este important rolul vitaminelor în reducerea sau înlăturarea efectelor adverse a unui şir de antibiotice şi alte chimioterapice, în mărirea reactivităţii imunologice a organismului. O mare însemnătate are interacţiunea lor cu hormonii, acţiunea antitoxică marcată (tab. 54).

Vitaminele sunt una din grupele de medicamente cele mai des folosite de către stomatologi. Carenţa de vitamine se manifestă frecvent din partea cavităţii bucale prin dereglări ale troficii mucoasei bucale, degradarea ţesuturilor paradontale etc. Deseori simptomele timpurii ale hipovitaminozelor sunt stomatitele, gingivitele, glositele, ce necesită ca medicul stomatolog să cunoască acţiunea fiziologică şi curativă a vitaminelor şi preparatelor vitaminice, manifestările clinice ale insuficienţei lor în alimentaţie, indicaţiile şi contraindicaţiile pentru administrare.

În practica stomatologică preparatele vitaminice se utilizează pe larg în tratamentul bolilor mucoasei orale (gingivită, stomatită, hipercheratoză, leucoplachie, lichen rubor plan, eritem exudativ polimorf etc.), buzelor (cheilite), ţesuturilor dentare dure (hiperestezie, carie dentară generalizată), parodonţiului (parodontită) etc.

În unele cazuri la utilizarea excesivă a vitaminelor (mai ales, celor liposolubile) pot evolua hipervitaminozele.

Tabelul 54

Clasificarea vitaminelor (preparatelor vitaminice)

Denumirea vitaminelor		
Alfabetică	*Raţională şi preparatele*	*După acţiunea specifică*
1	2	3
Hidrosolubile		
Vitamina B_1	Tiamină, fosfotiamină, cocarboxilază	Antineurotică
Vitamina B_2	Riboflavină, flavinat	Previne ariboflavinoza
Vitamina B_3 (PP)	Acid nicotinic, nicotinamidă	Antipelagrică
Vitamina B_5	Acid pantotenic, pantodenat de calciu	Antidermică
Vitamina B_6	Piridoxină, piridoxalfosfat	Participă în temei la reglarea metabolismului proteic
Vitamina B_{12}	Cianocobalamină, oxicobalamină, cobamid	Antianemică
Vitamina B_c	Acid folic	Antianemică
Vitamina C	Acid ascorbic	Antiscorbutică
Liposolubile		
Vitamina A	Retinol, retinol acetat, retinol palmitat	Antixeroftalmică
Vitamina D	Calciferol (ergocalciferol, colecalciferol, calcidiol, calcitriol, dihidrotahisterol)	Antirahitică
Vitamina E	Tocoferol acetat	Antioxidantă, reglează fertilitatea
Vitamina K	Filochinone (fitomenadionă, menadionă, menadiol sodiu acetat)	Antihemoragică
Vitaminoide		
Vitamina B_4	Colină	Factor lipotrop
Vitamina B_8	Inozitol	Participă la reglarea metabolismului
Vitamina B_{13}	Acid orotic, orotat de potasiu	Participă la reglarea metabolismului proteic
Vitamina B_{15}	Acid pangamic, pangamat de calciu	Contribuie la asimilarea oxigenului de către ţesuturi
Vitamina H	Biotină	Antiseboreică
Vitamina H_1	Acid paraaminobenzoic	Vitamina ce asigură pigmentarea
Vitamina P	Polifenoli (bioflavonoizi)	Reglează permeabilitatea vasculară
Vitamina U	S-metilmetionină (clorură de metilmetionin – sulfoniu)	Factor antiulceros
Vitamina N	Acid lipoic	Lipotropă

Preparate vitaminice complexe (tab. 55):

1. Preparate polivitaminice:
   a) ce conţin preparate vitaminice hidrosolubile: Ascorutin[R], Tetravit[R], Vitergin[R], Neuromultivit[R], Votalex[R], Covin[R], Luviplex[R] ş.a.;
   b) ce conţin preparate vitaminice liposolubile: Aevit[R], Seven[R] ş.a.;
   c) ce conţin preparate vitaminice hidro- şi liposolubile: Vitacutrol[R], Revit[R], Multitabs E[R], Vitanova[R], Hepavit[R], Lecovit[R] ş.a.
2. Preparatele polivitaminice cu macroelemente (Ca, K, Mg, P): Beviplex[R], Beroca Ca+Mg[R], Picovit[R], Multibionta Ca şi Mg[R], Revitasport Mg[R] ş.a.
3. Preparatele polivitaminice cu microelemente: Multitabs Li şi K[R], Feniuls[r], Triovit[R], Vitrum laif[R], Strestabs cu Fe, Zn[R], Vitrum circus[R], Vitrum superstres[R] ş.a.
4. Preparatele polivitaminice cu macro- şi microelemente: Biovital[R], Vitrum[R], Vitrum Plus[R], Duovit, Materna[R], Megavite[R], Nova vita[R], Nutrisan[R], Oligovit[R], Pregnavit[R], Centrum[R], Iunicap M, T[R] ş.a.

Tabelul 55

Clasificarea vitaminelor (după efectul profilactico-curativ)

Nr. d/o	*Grupul după efectul profilactico-curativ*	*Vitaminele*
1.	Vitaminele ce influenţează reactivitatea organismului – reglează starea funcţională a sistemului nervos central, metabolismului şi trofica ţesuturilor.	B_1, B_2, PP, B_6, B_{12}, B_{15}, A, C.
2.	Vitaminele ce protejează mucoasele şi ţesuturile cutanate – reglează metabolismul şi trofica, contribuie la regenerarea mucoaselor, amplifică proprietăţile protectoare a epiteliului.	B_2, B_3, PP, B_6, A, E, biotina (H).
3.	Vitaminele cu acţiune antitoxică şi antiinfecţioasă – măresc rezistenţa organismului la infecţii, stimulează sinteza de anticorpi, fagocitoza, detoxifierea toxinelor, înlătură hipoxia.	Vitaminele grupului B, A, C.
4.	Vitaminele ce influenţează hemopoieza şi coagulabilitatea sângelui.	B_6, B_{12}, B_c, C, P, K, A, PP.
5.	Vitaminele ce reglează văzul – adaptarea în întuneric, măresc acuitatea văzului, lărgesc câmpul culorilor.	A, C, E, B_2.
6.	Vitaminele ce influenţează metabolismul în ţesutul osos şi dentar, contribuie la formarea matricei proteice şi depozitarea Ca în oase şi ţesuturile dure ale dinţilor.	C, D, E, B_1, B_5.

10.1. Vitamine hidrosolubile

Tiamina (vitamina B_1)

Tiamina se găseşte atât în alimente vegetale (seminţe, fructe), cât şi animale (lapte, carne de porc, peşte). Temperaturile ridicate (în jurul a 100°C) o distrug parţial. Necesarul zilnic la adult este de 1-1,5 mg. Copiii, gravidele, femeile ce alăptează, ca şi creşterea aportului glucidic în dietă impun un supliment de tiamină.

Farmacodinamie. În farmacodinamia tiaminei se pot evidenţia trei efecte principale.

1. **Acțiune cardiotonică.** Tiamina dilată vasele coronare (prin intermediul adenozinei), ameliorează trofica și activitatea contractilă a miocardului.
2. **Acțiune neurotropă.** Tiamina favorizează acumularea acetilcolinei, ce determină propagarea impulsurilor nervoase. Reducerea conținutului produselor neoxidate contribuie la abolirea sindromului algic.
3. **Acțiune hipoglicemică.** Tiamina îmbunătățește utilizarea glucozei, fiind sinergică insulinei.

Mecanismul de acțiune. Tiamina intră în componența cocarboxilazei – cofactor, care reglează utilizarea glucozei, oxidarea cetoacizilor, care înlătură acidoza. Tiamina activează, de asemenea, ciclul pentozofosfat, contribuie la sinteza coenzimelor – nicotinamidice, acetilcolinei, acizilor nucleici, AMP-lui, adenozinei etc.

Tiamina ***se absoarbe*** activ prin mucoasa intestinală. Este transformată enzimatic, parțial în mucoasa intestinală, parțial în ficat, în tiaminopirofosfat (TPP) sau cocarboxilază – formă activă.

Cocarboxilaza intervine în metabolismul glucidic, în transmisia nervoasă – axonală (tiamina este implicată în funcția canalelor de sodiu) și neuromusculară (modulează sensibilitatea receptorului colinergic nicotinic). Vitamina B_1 poate avea rol în profilaxia cariei dentare. Deficitul ei produce hemoragii intrapulpare, carii ale smalțului și dentinei.

Deficitul marcat și prelungit de vitamina B_1 determină un tablou clinic caracteristic, denumit **beri-beri** constând în: ***fenomene nervoase*** (nevrite periferice, slăbiciune musculară, fenomene de encefalopatie – sindrom Wernike, sindrom Korsakoff), ***fenomene cardiovasculare*** (cardiomegalie, tahicardie, tendință de hipotensiune, edeme), ***fenomene digestive*** (inapetență, atonie intestinală, constipație). Pot apare și ***manifestări orale***: dereglări trofice ale mucoasei, hiperestezia mucoasei bucale și limbii, arsuri la nivelul limbii, diminuarea simțului gustativ. Tiamina joacă un rol important în realizarea sindromului algic.

Este cunoscut, că durerea prelungită și intensă duce la modificarea metabolismului în organism și este însoțită de micșorarea conținutului de vitaminele C și B_1. Se consideră ca vitamina B_1 diminuează senzația de durere. În legătură cu aceasta, tiamina este recomandată în tratamentul complex al nevralgiei nervului trigemen, al șocului de durere (în stomatologie chirurgicală). Afară de aceasta, vitamina B_1 este indicată pentru profilaxia cariei multiple, întrucât există ipoteza, că carența de vitamina B_1 în țesuturi duce la acumularea acizilor piruvic și lactic (acidoza piruvică), iar aceasta produce sporirea proteolizei în țesutul dentar și apariția cariei.

Indicații:

1. Hipo- și avitaminoza vitaminei B_1.
2. Maladii și traume ale sistemului nervos și periferic (polinevrite, nevralgii de trigemen și facial, traume craniocerebrale).
3. Maladii cardiace (distrofia miocardului, insuficiența coronară, aritmii).
4. Diabet zaharat.
5. Ulcer gastroduodenal.
6. Alveolite.
7. Carii dentare.

Efecte adverse:

a) Reacţii alergice (prurit, urticarie, edem Quincke, accese de astm bronşic, şoc anafilactic, hemoragii intestinale).
b) În cazul administrării intravenoase rapide – colaps, inhibiţia SNC şi respiraţiei.
c) Dozele mari de preparat deprimă activitatea enzimelor hepatice.

Riboflavina (vitamina B_2)

Riboflavina se găseşte în lapte şi derivate, viscere, albuş, legume verzi.

Se absoarbe prin mecanism activ, în intestinul subţire. În organism este transformată iniţial în riboflavină-fosfat (flavin mononucleotid - FMN), apoi în flavin adenin-dinucleotid (FAD), formă sub care participă în numeroase reacţii de oxidoreducere, inclusiv cele de la nivel mitocondrial. Este în mare parte metabolizată în organism. Se elimină ca atare sau ca metaboliţi.

Necesarul zilnic la adult este de 1,5-1,7 mg/zi.

Farmacodinamie:

1. Măreşte rezistenţa organismului faţă de hipoxie.
2. Amplifică creşterea şi regenerarea analizatorului optic.
3. Stimulează sinteza hemoglobinei.

Mecanismul de acţiune. Fosforilându-se în ţesuturi, riboflavina intră în componenţa enzimelor flavonice, care stimulează enzimele oxidoreductoare în organismul uman şi, ca rezultat, activează respiraţia tisulară şi procesele anabolizante (activează metabolismul proteic, glucidic, lipidic şi energetic).

Deficitul de vitamină B_2 (prin aport insuficient sau favorizat de alcoolismul cronic) determină manifestări la nivelul buzelor, limbii, ochilor, pielii. Stomatita angulară (cheiloza) apare precoce. Buzele încep să se descuameze. Apar fisuri şi ulceraţii dureroase la colţurile gurii. Apare, de asemenea, glosită – limba devine purpurică, iar contactul cu alimentele şi lichidele determină durere sau senzaţie de arsură. Mai pot apărea dermatită seboreică, vascularizaţie corneană, anemie. Administrarea riboflavinei ca atare sau ca pirofosfat, oral câte 5-10 mg/zi duce la remiterea simptomatologiei. În situaţii severe se poate administra şi perenteral, intramuscular sau intravenos până la 40-50 mg/zi.

Vitamina B_2 stimulează activ procesele regenerative, datorită căreia se utilizează în maladiile mucoasei bucale, însoţite de procesele inflamatorii (stomatită, cheilită angulară, cheilită eczematoasă, glosită etc.).

Indicaţii:

1. Hipo- şi avitaminoza vitaminei B_2.
2. Afecţiuni oftalmice: conjunctivite, irite, cheratite, hemeralopie (agravarea vederii crepusculare).
3. Maladii cutanate: cicatrizarea trenantă a plăgilor, ulcere, fisuri cutanate etc.
4. Maladii infecţioase (în perioada reconalescenţei).
5. Boala actinică.
6. Astenie.
7. Stomatită, stomatită angulară, cheilită eczematoasă, glosită etc.

Efecte adverse practic nu se constată.

Acidul pantotenic (vitamina B_5)

Această vitamină ca atare sau sub formă de pantotenat de calciu, face parte din grupul vitaminelor hidrosolubile, fiind larg răspândită în diverse alimente, de unde provine şi numele său. Ea nu este sintetizată în organism, fiind introdusă în organism odată cu alimentele sub formă de coenzima A, prezentă în alimentele vegetale şi animale.

Necesarul zilnic este de 4-10 mg. Nu s-au descris deficite spontane la om.

Farmacocinetica. Vitamina, sub formă de coenzimă A, este hidrolizată la nivel intestinal, se absoarbe, iar în ţesuturi se transformă în doi factori enzimatici: coenzima A şi fosfopanteteina (grupul prostetic al ACP, acil-carrier protein). Se elimină renal.

Farmacodinamie. Acidul pantotenic îşi exercită rolul prin intermediul coenzimei A şi ACP (acil-carrier protein), participând ca un cofactor al unor enzime implicate în transferul unor grupări acetil în metabolismul glucidelor, lipidelor, proteinelor, porfirinelor.

Astfel, el joacă un rol important: în ciclul Krebs; pentru sinteza extramitocondrială a acizilor graşi; pentru sinteza hidroximetil-glutaril coenzimei A (HMG-CoA), precursorul colesterolului; pentru sinteza acetilcolinei; pentru sinteza hormonilor steroizi; pentru sinteza hemoglobinei; manifestă acţiune de detoxifiere.

Carenţa acidului pantotenic este rar întâlnită. Atunci când apare este însoţită de astenie, cefalee, acroparestezii, furnicături, senzaţie de arsuri la nivelul membrelor, greaţă, vomă, dureri epigastrice.

Indicaţii: policarenţe ale vit. B_5, hepatite cronice, colite, polinevrite, nevrită diabetică, nevrită nervilor trigemen şi facial, sindromul picioarelor arzânde (burning feet). Dexpantenolul, alcoolul acestui compus, se indică pentru a evita albirea şi căderea părului, pentru regenerarea epiteliului căilor respiratorii şi pentru cicatrizarea plăgilor.

În practica stomatologică se utilizează (parenteral) în glosite micotice, cheilite, glosite, herpesul bucal şi labial, stomatite, lichen rubor plan, carie şi parodontoză. De asemenea, poate fi benefică aplicarea locală sub formă de ape de gură în herpesul bucal sau sau sub formă de aerosol în rinite.

Terapia cu acidul pantotenic nu prezintă reacţii nedorite.

Piridoxină clorhidrat (vitamina B_6, adermină)

În natură, vitamina B_6 se găseşte în trei forme: piridoxină, piridoxal şi piridoxamină. Cele trei forme au acelaşi profil biologic. Vitamina B_6 este larg răspândită în organismele vegetale şi animale. În organismele vegetale predomină piridoxina, iar în cele animale piridoxalul şi piridoxamina. Flora intestinală umană sintetizează, de asemenea, vitamina B_6.

Această vitamină este prezentă în: carne (vită, porc, pui, peşte), ficat, drojdie de bere, cereale integrale, polen, gălbenuş de ou, nuci, soia, legume verzi. Prelucrarea alimentelor (fierbere, prăjire, conservare, rafinare) duce la pierderi importante de vitamina B_6.

Necesarul zilnic pentru vitamina B_6 este: bărbaţi – 1,7-2,0 mg; femei – 1,5-1,6 mg; femei însărcinate – 2,2 mg; femei care alăptează – 2,1 mg.

Farmacodinamie. În citoplasma celulară piridoxalul şi piridoxamina sunt fosforilate sub acţiunea piridoxalkinazei, formând piridoxalfosfatul (PLP) sau codecarboxilaza şi piridoxaminfosfatul (PMP). Cele două forme au un rol de coenzime, participând la procesele metabolice, în care sunt implicate proteinele, glucidele, lipidele. Rolul principal al vitaminei B_6 este în metabolismul aminoacizilor şi substanţelor proteice, cum ar fi metabolismul triptofanului, aminoacizilor cu sulf şi hidroxiaminoacizilor, ea participând la reacţii de: transaminare; decarboxilare; racemizare. Prin aceste reacţii vitamina B_6 participă la formarea acidului γ-aminobutiric (GABA), fapt ce explică efectul sedativ nepronunţat, participă la formarea histaminei, serotoninei, dopaminei, acidului 5,10-metil-entetrahidrofolic; este implicată în biosinteza hemului, fapt ce explică efectul benefic al acestei vitamine în unele forme de anemie; este factor de creştere pentru microorganisme şi intervine în dezvoltarea celulelor tumorale; intervine în metabolismul lizinei, hidroxilizinei, care sunt incorporate în tropoelastină şi tropocolagenul, un deficit al acestei vitamine putând duce la alterarea matricei osoase; intervine în metabolismul homocisteinei, diminuând concentraţia plasmatică a acesteia; ar putea reduce efectul nuclear al glucocorticoizilor şi s-ar opune agregării plachetare (PLP); are o acţiune uşor anticoagulantă (în doze mari).

Efectele:

1. Exercită acţiune inotrop pozitivă şi cronotrop negativă (în special pe fondalul insuficienţei cardiace).
2. Activează secreţia şi eliminarea bilei, intensifică gliconeogeneza, funcţia proteogenetică şi de detoxifiere a ficatului.
3. Stimulează leucopoieza şi eritropoieza (în bolile, care afectează seria eritroblastică).
4. Micşorează conţinutul colesterolului în serul sanguin.
5. Menţine funcţionarea proceselor biochimice şi fiziologice ale sistemului nervos central şi periferic, întrucât participă în reglarea metabolismului multor mediatori.

Deficitul de vitamina B_6 se întâlneşte rareori, datorită distribuţiei largi a vitaminelor B_6 în produsele alimentare, dar atunci când apare, se caracterizează prin leziuni oculare, nazale şi bucale (stomatită şi glosită). Glosita prin deficit de vitamina B_6 se caracterizează prin limba cu mucoasă subţiată, netedă, purpurică, uşor edemaţiată, dureroasă. De asemenea, în carenţă pot evolua convulsii, afectarea pielii (dermatită seboreică), anemie, scăderea reactivităţii imunobiologice. Deficitul de vitamina B_6 poate fi provocat de administrarea preparatelor antituberculoase din grupa hidrazidelor acidului izonicotinic, capabile să inhibe sinteza piridoxalfosfatului. Estrogenii pot produce deficit de vitamina B_6 la femei. 50% din femeile ce administrează contraceptive orale conţinând estrogeni, prezintă un asemenea deficit vitaminic, care poate fi preîntâmpinat prin administrarea zilnică a unei doze de 20 mg de piridoxină.

Carenţe de vitamină B_6 au fost observate în anumite situaţii, în care este necesară instituirea unei terapii cu vitamină: pelagră; insuficienţă renală (este inhibată piridoxalkinaza); alcoolici; femei gravide; boli genetice; uroză; sindrom de mal-

absorbție; administrarea unor medicamente cum ar fi: cicloserina, hidralazinele, penicilamina.

De aceea, vitamina B_6 poate fi prescrisă într-o serie de afecțiuni cum ar fi: pelagra (în asociere cu vitaminele B_1, B_2 și PP); anemii hipocrome microcitare; afecțiuni cardiovasculare (infarct, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, ateroscleroză); afecțiuni cutanate și mucoase (dermatite, acnee, eczeme); afecțiuni neurologice și psihice (depresii, insomnii, epilepsie, encefalită, astenie, paraplegie spastică, nevrite, polinevrite); hiperhomocisteinemie; hiperoxalurie; infecții, refacerea florei intestinale după administrarea antibioticelor cu spectru larg, sarcină, vărsături din sarcină; astm bronșic; hepatită acută și cronică; diabet zaharat; sindrom premenstrual; boala actinică; miocardiodistrofie; insuficiență cardiacă.

În practica stomatologică, piridoxina este indicată în nevralgiile și nevrita nervului trigemen, glosalgie, gingivită, stomatită, cheilită, glosită descuamativă, lichen rubor plan, parodontoză (mai ales, pe fondal de ulcer gastric, hepatită cronică, antibioterapie etc.) pentru stimularea procesului de regenerare în afte și ulcere, care timp îndelungat nu se cicatrizează, în terapia complexă a cariei multiple.

Trebuie evitată administrarea vitaminei B_6 la parkinsonieni sub tratament cu levodopa, întrucât piridoxina favorizează decarboxilarea periferică a Dopei, diminuându-i astfel eficacitatea.

Reacții adverse: pot provoca reacții alergice. La supradozare sunt posibile vertij, convulsii, dermatite. Hipervitaminoza B_6 contribuie la manifestarea hipovitaminozei PP.

Acidul nicotinic și nicotinamida (vitamina PP)

Cunoscute sub numele de vitamina PP, sunt active în organism sub formă de NAD (nicotinamid adenin dinucleotid) și NADP (nicotinamid adenin dinucleotid fosfat) cu funcție de coenzime în reacțiile biologice de oxidoreducere (în deosebi la nivelul mitocondrial). Este sintetizată de plante și microorganisme. Cea mai mare cantitate se conține în ficat, carne, rinichii animalelor, legume, cereale, drojdii (levuri). În organismul uman se sintetizează din triptofan (aminoacid esențial). Necesarul zilnic la adult este de 15-20 mg, acesta fiind acoperit în parte din alimente (10-12 mg), restul din sinteza în organism a acidului nicotinic din triptofan.

Acidul nicotinic participă la reglarea metabolismului glucidic, proteic, lipidic, funcției encefalice, sistemelor cardiovascular, digestiv, sanguin etc. Acidul nicotinic inhibă lipoliza în țesutul adipos, diminuând nivelul de colesterol și acizi grași liberi. El produce dilatarea arteriolelor și capilarelor patului vascular (mai ales jumătății superioare a torsului), contribuind la amplificarea circulației colaterale și îmbunătățirii metabolismului în miocard. La administrarea vitaminei PP pe stomacul gol, are loc hiperemia feței, gâtului, pieptului, datorită vasodilatației, apare senzația de prurit și înțepături. Acest efect se păstrează circa 2 ore. În doze mari vitamina PP poate produce vasoconstricție.

Deficitul de vitamina PP determină un sindrom clinic denumit pelagră (*pelle = piele, agra = aspru*) caracterizat prin erupție eritematoasă cutanată pe fața dorsală a mâinii, glosită și stomatită. Simptomele de la nivelul cavității bucale sunt

constante, marcate şi supărătoare – senzaţie de arsură în întreaga cavitate bucală, buzele şi limba atât marginile, cât şi faţa ei dorsală, devin roşii şi umflate. Ulterior se succed: proliferare, hipertrofie, atrofie şi dispariţia papilelor. Pe suprafaţa limbii pot apare ulceraţii adânci. La nivelul gingiilor apare degenerarea şi descuamarea epiteliului, ceea ce favorizează infecţia şi inflamaţia. Se produce hipertrofia glandelor salivare cu hipersecreţie. În stadiile avansate, pelagra se caracterizează clasic prin aşa numiţii „trei D" – dermatită, diaree, demenţă. Administrarea preparatelor de vitamină PP (acidul nicotinic sau nicotinamidă) oral sau parenteral, 100 mg de 2-3 ori/zi corectează rapid manifestările clinice ale deficitului. În afară de utilizarea în pelagră şi manifestările ei bucale, vitamina PP se foloseşte cu rezultate bune în tratamentul stomatitelor, anginei Vincent, glositelor, aftelor, parodontozei cu pioree, gingivitelor, glosalgiei, lichenului rubor plan, lupusului eritematos sistemic, nevritei nervului facial, afectărilor eroziv-ulceroase ale mucoasei care decurg flasc (mai ales, pe fondalul maladiilor gastrice, hepatice), eritemului polimorf exudativ, afectărilor micotice bucale, cariei multiple (în carenţa vitaminei PP se deregleazā oxidarea acidului lactic, ce are importanţă pentru procesul de demineralizare a dinţilor) etc.

Acidul nicotinic mai este indicat în afecţiuni hepatice, spasmul vaselor periferice, ateroscleroză, ulcer gastroduodenal, enterite, colite, angor pectoral, profilaxia şi tratamentul trombogenezei.

Acidul nicotinic:

1. Măreşte aprovizionarea miocardului cu oxigen, din contul ameliorării microcirculaţiei, activării metabolismului energetic şi glucidic.
2. Dilată vasele periferice, scade tensiunea arterială.
3. Măreşte secreţia bilei, sinteza proteinelor, stimulează glicogeneza, funcţia de detoxifiere a ficatului.
4. Activează fibrinoliza şi posedă acţiune antiagregantă.
5. Exercită acţiune hipolipidemică şi scade conţinutul de colesterol.
6. Acţiune hipoglicemică.
7. Sporeşte producţia de tiroxină, stimulează eliminarea hormonilor din cortexul suprarenalelor.

Efecte adverse. Hiperemia feţei şi părţii superioare a corpului, senzaţie de arsură şi junghi, prurit, vertij, bufeuri de căldură. În caz de supradoze – infiltraţia adipoasă a ficatului.

Cianocobalamina (vitamina B_{12})

Vitamina B_{12} – cianocobalamina şi hidroxicobalamina au structuri asemănătoare hemoglobinei, anume conţin un macroinel porfirinic centrat pe un atom de cobalt (în locul fierului din hemoglobină), o grupare adenozinică şi una cian pentru cianocobalamină, respectiv hidroxi pentru hidroxicobalamină.

Vitaminele B_{12} se găsesc în produse animale, în special în ficat, rinichi, ouă, dar şi în lapte şi derivate. Necesarul zilnic la adultul normal este de 2-3 mg. În organismul uman se sintetizează de microflora intestinală, cumulează în cantităţi mari în ficat, rinichi.

Absorbţia vitaminei B_{12} este condiţionată de legarea de un factor glicoproteic, secretat de celulele parietale din mucoasa gastrică – *factor intrinsec Castle*. Complexul vitamină (factor extrinsec) – factor intrinsec se absoarbe la nivelul ileonului printr-un mecanism activ. În sânge vitamina B_{12} este legată de o betaglobulină, care o distribuie tisular, mai ales, hepatic.

Vitamina B_{12} intervine în momentele cheie ale metabolismului intermediar:

- funcţionează drept coenzimă în conversia metilmalonil-CoA în succinil-CoA, participând astfel în metabolismul lipidelor şi hidrocarbonaţilor.
- participă la biosinteza metioninei, a bazelor azotate, a dezoxiribonucleotidelor şi în sinteza proteinelor sistemului microzomial.

Formele coenzime ale cianocobalaminei participă la:

1. Transmetilare, procesele de oxidoreducere, sinteza proteinei şi acizilor nucleici, formarea metioninei, colinei, acidului folinic etc.
2. Reglarea procesului de hematopoieză.
3. Formarea celulelor epiteliale.
4. Asigurarea funcţionării sistemului nervos.
5. Stimularea proceselor de regenerare şi creştere.
6. Formarea grăsimilor în organismul care creşte, iar la adulţi – utilizarea lor.

Deficitul de vitamină B_{12}, cel mai des apare secundar lipsei factorului intrinsec (gastrectomie, gastrită atrofică etc.) determină tulburări în hematopoieză – anemie megaloblastică (pernicioasă); afectarea sintezei de mielină – leziuni neurologice caracteristice; astenie generală; leziuni digestive – în deosebi manifestări orale (iniţial uscăciune şi arsuri la nivelul limbii, urmate de glosită cu limbă roşie foarte dureroasă), atrofia papilelor filiforme şi fungiforme, apoi a celor circumvalate, cu pierderea gustului, pot fi afectări roşii aprinse şi dureroase pe mucoasa obrajilor.

Indicaţii. Anemia megaloblastică, maladiile sistemului nervos central şi periferic, afecţiuni hepatice (hepatite cronice, ciroză), boala actinică, maladii infecţioase, distrofie la copii, afecţiuni ale tractului gastrointestinal, tireotoxicoză.

În practica stomatologică cianocobalamina se foloseşte în tratamentul complex al parodontitei, stomatitelor, lichenului rubor plan, glosalgiei, nevralgiei nervului trigemen. Se administrează intramuscular (subcutan) câte 50-100 mcg (în forme grave de anemie – până la 500 mcg) cu interval de 1-2 zile.

Reacţii adverse: reacţii alergice, excitaţie nervoasă, tahicardie, activarea coagulării sanguine, hipokaliemie.

Vitamina B_{12} nu trebuie administrată la cei cu tumori, fiindcă poate favoriza evoluţia acestora prin creşterea sintezei de ADN.

Acidul ascorbic (vitamina C)

Este cea mai răspândită vitamină în natură. Este o vitamină hidrosolubilă numită şi **vitamină antiscorbutică**. Ea există sub trei forme: forma redusă – acidul ascorbic; forma semiredusă, monooxidată – acidul monodehidroascorbic; forma oxidată – acidul dehidroascorbic.

Vitamina C nu este sintetizată la om, ea provenind doar din aport exogen. Un conţinut ridicat de vitamină prezintă: citricele, roşiile, căpşunii, varza, cartofii, fica-

tul, coacăza. Uscarea, conservarea sau fierberea la temperaturi mai mari de 200°C pot duce la distrugerea vitaminei din aceste produse.

Acidul ascorbic şi dehidroascorbic formează un sistem oxidoreducător, uşor reversibil, ceea ce explică participarea vitaminei C în respiraţia celulară.

Farmacodinamie:

1. Activează sinteza colagenului şi procolagenului, ce asigură creşterea oaselor, formarea cartilajului şi dentinei;
2. Transformă acidul folic în tetrahidrofolic, ce contribuie la sinteza proteinelor şi acizilor nucleici;
3. Participă în metabolismul glucidelor (stimulează ciclul acizilor tricarbonici);
4. Ameliorează funcţia sistemului nervos simpatic, întrucât transformă dopamina în noradrenalină şi adrenalină, transformă triptofanul în 5 hidroxitriptofan, implicat în formarea serotoninei;
5. Stimulează eritropoieza, favorizează absorbţia digestivă a fierului, transformând Fe^{3+} în Fe^{2+}, creşte incorporarea fierului în feritină, forma de depozit a acestuia şi este implicată în hematopoieză;
6. Activează funcţia protectoare nespecifică a organismului (măreşte sinteza interferonului şi formarea anticorpilor, intensifică fagocitoza, migraţia şi hemotaxisul leucocitelor);
7. Contribuie la sinteza corticosteroizilor;
8. Accelerează metabolismul colesterolului, transformându-l în acizi biliari;
9. Stimulează funcţia detoxicantă şi sintetică a ficatului;
10. Inhibă formarea peroxizilor şi substanţelor cancerigene;
11. În doze mari deprimă eliminarea insulinei;
12. Reduce permeabilitatea peretelui vascular;
13. Are efect antioxidant şi uneori prooxidant:
    - interacţionează cu radicalii liberi $OH^{\cdot}$, O_2^{-}, transformându-i în molecule netoxice;
    - în prezenţa cuprului, fierului favorizează formarea O_2^{-} şi are efect prooxidant;
    - regenerează vitamina E antioxidantă în membrane.
14. Favorizează depunerea calciului în oase;
15. Are acţiune antialergică;
16. Favorizează vindecarea rănilor;
17. Reglează coagulabilitatea sanguină;
18. Contribuie la procesele regenerative.

Deficitul vitaminei C determină diminuarea marcată a fibrelor mature de colagen cu acumulare de polizaharide şi substanţă fundamentată în jurul fibrelor de precolagen. Aceasta se repercută asupra calităţii colagenului, matricei osoase, dentinei, ţesutului cartilaginos şi endoteliului vascular.

Necesarul zilnic de vitamină C la adultul normal este de 60 mg. Copilăria, sarcina, bătrâneţea, efortul prelungit, alcoolismul, intervenţiile chirurgicale, bolile infecţioase necesită suplimentarea aportului de vitamină C.

Deficitul cronic de vitamină C (4-6 luni) determină afecţiunea denumită scorbut, caracterizată prin alterarea integrităţii peretelui capilar cu hemoragii cutanate, mucoase, intramusculare, subperiostale şi articulare. Gingiile devin hemoragice, inflamate, edematoase, dureroase, apare gingivomalacie. Se produc, de asemenea, deteriorări ale ţesutului osos: osteoporoză, fracturi patologice, resorbţia pereţilor alveolari, cu mobilizarea şi pierderea dinţilor.

Administrarea orală a vitaminei C, 300-500 mg/zi, în funcţie de gravitatea manifestărilor, timp de câteva săptămâni, determină remiterea simptomatologiei şi vindecarea bolii. Acidul ascorbic se administrează şi profilactic împotriva scorbutului. S-a dovedit, de asemenea, util în tratamentul gingivostomatitei acute şi cronice, în parodontoze şi în carii. În aftele bucale recidivante şi în gingivitele hipertrofice medicamentoase (ex. cea produsă de hidantoină) administrarea parenterală a vitaminei C în doze mari dă rezultate bune.

În practica stomatologică se mai utilizează în tratamentul maladiilor mucoasei bucale şi gingiilor (mai ales cu gingivoragie), plăgilor cu cicatrizare flască, glosalgiei, fracturilor maxilofaciale, proceselor inflamatorii – purulente şi alergice în regiunea maxilofacială. Efectul terapeutic al preparatului creşte la administrarea concomitentă cu vitamina P (rutină).

Acidul ascorbic se utilizează în hipo- şi avitaminoze C, infecţii, intoxicaţii, procese inflamatorii, alergice, în perioada postoperatorie, boala actinică, ateroscleroză, graviditate, lactaţie, suprasolicitare intelectuală şi fizică, afecţiunile hepatice, ale stomacului, rinichilor etc.

Dozele mari de vitamina C (1-1,5 g), deşi nu aduc la hipervitaminoză, pot provoca gastrită hiperacidă şi boala ulceroasă, inhibă aparatul insular cu apariţia glucozei în urină, afectează rinichii, produce iritabilitate sporită, insomnie, hipertensiune, coagulabilitate sanguină crescută, în graviditate sunt posibile avorturi.

Acidul ascorbic este capabil să sensibilizeze organismul cu apariţia ulterioară a reacţiilor alergice (până la şoc anafilactic).

Pangamat de calciu (vitamina B_{15})

Se conţine mult în seminţe, ficat, drojdii de bere etc. Vitamina B_{15} activează procesele de oxidare, reduce fenomenele de hipoxie, manifestă acţiune detoxicantă, îmbunătăţeşte metabolismul lipidic, participă la formarea colinei, sporeşte conţinutul de glicogen şi creatinfosfat în muşchi, este donator de grupe metilice.

Indicaţii: hepatite cronice, ciroză hepatică, ateroscleroză, intoxicaţie alcoolică, afectarea distrofică a miocardului, cardiopatie ischemică, în suportare dificilă a tetraciclinelor, sulfamidelor şi glucocorticoizilor.

În practica stomatologică pangamatul de calciu se utilizează în tratamentul complex al parodontitei şi maladiilor mucoasei bucale pe fondal de ateroscleroză. Se administrează câte 100-300 mg/zi.

Uneori pot apare reacţii alergice.

Acidul folic

Este o vitamină din grupul B sub formă de complecşi poliglutamici, ce se găsesc în deosebi în legumele verzi şi mai puţin în carne.

În tubul digestiv, pteroilglutamații alimentari sunt hidrolizați enzimatic la acid pteroilglutamic (folic), care în cadrul procesului de absorbție intestinală suferă o reacție de reducere și metilare, cu formarea de metilhidrofolat. Acesta din urmă, la nivelul celular, funcționează ca donator de grupări „metil" către cobalamină.

Tetrahidrofolatul rezultat servește ca acceptor de grupări de un carbon: metil ($-CH_3$); formil (-CHO); format (-COOH); hidroximetil ($-H_2COH$), participând astfel la metabolismul aminoacizilor, la sinteza bazelor purinice și pirimidinice și a acizilor nucleici.

Lipsa acidului folic perturbează mitoza celulară, fiind împiedicată trecerea de la metafază la anafază, consecutiv absenței biosintezei nucleoproteidelor.

Necesarul zilnic de acid folic la adultul normal este de 0,2 mg. Deficitul de acid folic apare relativ frecvent: aport alimentar insuficient, sarcină, alăptare, alcoolism (alcoolul inhibă activarea folaților), cancer (necesarul crescut de acid folic datorită multiplicării celulare rapide), sindrom de malabsorbție, tratament prelungit cu anticonvulsivante.

Clinic, deficitul de acid folic determină **anemie megaloblastică** (asemănătoare celei determinate de lipsa de vitamină B_{12}), astenie, pierdere ponderală, diminuarea pigmentării cutanate și iritabilitate nervoasă. La nivelul cavității bucale se produce glosită, cheilită angulară și gingivită. Glosita debutează cu tumefierea și paloarea limbii, urmată de descuamare papilară și ulcerații cu margini roșii intens.

Cheilita angulară și gingivita sunt asemănătoare celor produse de deficitul de riboflavină (vitamina B_2). Fenomenele retrocedează la administrarea orală de acid folic 1-5 mg/zi. Afară de aceasta, în clinica stomatologică acidul folic (care normalizează procesele reparative) se indică în maladiile mucoasei bucale, chiar dacă ele nu sunt legate de hipovitaminoză.

Din efectele adverse la utilizarea acidului folic este posibilă evoluția reacțiilor alergice.

Rutozida (vitamina P)

Reunește un grup de substanțe (glicozidul rutina, flavonoizii, catechinele etc.), care se conțin în multe plante (fructe de măceș, lămâi, nuci, pomușoare de coacăză neagră, frunze de ceai, scoruș etc.). În practica medicală poate fi utilizat în procesele inflamatorii și alergice, reumatism, capilarotoxicoze, hipertensiunea arterială, boala actinică, hepatite cronice etc.

Vitamina P participă în procesele de oxidoreducere, respirația tisulară. Se numește factorul permeabilității, întrucât, inhibând activitatea hialuronidazei, scade permeabilitatea tisulară și deseori se utilizează în fragilitatea capilară sporită (previne distrugerea lor).

În practica stomatologică vitamina P se utilizează în tratamentul gingivitelor, stomatitelor, diatezei hemoragice cu manifestări în cavitatea bucală, afecțiunilor inflamatorii, alergice și radiante ale mucoasei bucale.

Inozitolul și colina

Inozitolul și colina sunt factori biochimici, indispensabili metabolismului nor-

mal, incluşi curent în grupul vitaminelor hidrosolubile, deşi, sunt vitaminoide. Provin din alimente (carne, ouă, peşte, cereale), dar sunt sintetizaţi şi în organism.

Necesarul zilnic este de 1 g pentru inozitol şi 200-600 mg pentru colină. Inozitolul şi colina au rol de *„factori lipotropi"*, uşurând transportul grăsimilor de la ficat către ţesuturile adipoase şi prevenind încărcarea grasă a ficatului.

Colina intră, de asemenea, în constituţia membranelor biologice şi a lipoproteinelor; serveşte ca donator de grupări metil în metabolismul intermediar şi este precursor al acetilcolinei.

Inozitolul este esenţial pentru creşterea şi supravieţuirea celulelor umane în culturi de ţesut.

Nu sunt descrise la om deficite de inozitol şi colină.

10.2. Vitaminele liposolubile

Se caracterizează prin faptul, că sunt reţinute mult timp în organism, ceea ce face ca deficitul lor să apară relativ lent, tardiv şi totodată să existe riscul acumulării excesive cu consecinţe grave.

Retinol acetat (vitamina A)

Vitamina A cuprinde un complex de substanţe asemănătoare structural: **retinol** (vitamina A_1), **3-dehidroretinol** (vitamina A_2) şi precursori ai acestora – carotenoide – dintre care cel mai important fiind β-carotenul. Retinolul (vitamina A_1) se găseşte numai în carne şi peşte de apă sărată, iar carotenul în fructe şi vegetale colorate (morcov, dovleac, mere, piersici). Laptele şi derivatele conţin, de asemenea, cantităţi apreciabile de vitamină A.

Necesarul zilnic la adultul normal este de circa 0,75 mg. Sarcina şi alăptarea necesită suplimentarea aportului.

Vitamina A participă la: procesele de formare a pigmenţilor din celulele fotosensibile ale retinei; menţinerea permeabilităţii membranare normale a epiteliilor; diferenţierea normală a epiteliilor; creşterea oaselor; reproducere şi dezvoltare embrionară.

Farmacodinamie:

1. Stimulează epitelizarea, preîntâmpină cornificarea şi descuamarea celulelor epiteliale.
2. Contribuie la creşterea organismului tânăr, împiedică calcifierea epifizelor oaselor tubulare.
3. Asigură funcţionarea aparatului optic îndeosebi în condiţiile iluminării insuficiente.
4. Activează imunogeneza, măreşte rezistenţa organismului faţă de infecţii.
5. Menţine funcţia reproductivă.
6. Ameliorează trofica miocardului, musculaturii scheletice, ficatului, sistemului nervos.
7. Exercită acţiune antioxidantă şi antisclerotică.
8. Normalizează proprietăţile reologice ale sângelui.

Mecanismul de acţiune:

1. Stimulează procesele oxidoreductoare în celule, amplificând proliferarea şi diferenţierea lor.
2. Contribuie la sinteza pigmentului vizual – rodopsinei.
3. Activează eliminarea hormonului somatotrop, hormonilor glandei tiroide şi suprarenalelor.
4. Stimulează sinteza imunoglobulinelor, anticorpilor, enzimelor lizozomale.
5. Contrubuie la depunerea glicogenului în muşchi, cord şi ficat.
6. *Reglează metabolismul fosfolipidelor, sinteza ARN, ADN, proteinelor, enzimelor.*

Deficitul de vitamina A este relativ rar, fiind produs în condiţii de: carenţă alimentară, tulburări de absorbţie, ciroză hepatică, hipertiroidism şi diabet. Hipovitaminoza A determină, în principal, tulburări oculare, nictalopatie (adaptarea dificitară la întuneric), xeroftalmie, keratomalacie (ulcere corneene). Pot apare de asemenea, afectări epiteliale – xeroză cu hiperkeratoză foliculară, dinţii pierd luciul („ca şi acoperiţi cu cretă"), se inflamează glandele salivare, se reduce secreţia, evoluează keratoza buzelor şi mucoaselor.

În hipovitaminoză A se afectează epiteliul mucoaselor şi pielii, ce duce la dereglarea funcţiei de barieră a lor – la infectare şi evoluţia proceselor inflamatorii (pneumonie, pielită, colită etc.).

Administrarea orală de vitamina A determină remiterea rapidă (câteva zile) a simptomatologiei.

Indicaţii: xeroftalmie şi alte maladii oftalmologice (keratite, hemeralopii), afectarea pielii (diskeratoze, combustii, plăgi, degerături, eczeme etc.), în terapia complexă a hepatitelor, cirozei, afectări ulceroase a tractului gastrointestinal, maladii bronhopulmonare cronice, dereglarea dezvoltării ţesutului osos (în rahitism, în asociere cu vitamina D), hipotrofie, profilaxia colelitiazei şi nefrolitiazei, tratamentul complex al maladiilor infecţioase, pentru stimularea imunităţii.

În practica stomatologică este indicat în hiperkeratoze în cavitatea bucală (leucoplachie, lichen rubor plan), procesele erozivoulceroase în stadiul de epitelizare, fisuri labiale, combustii, degerături, maladiile glandelor salivare, forma distroficoinflamatorie a parodontitei, stomatite, gingivite, carie dentară. Doza terapeutică alcătuieşte 33000-100000 UI/zi.

Supradozarea, obişnuit medicamentoasă, a vitaminei A determină hipervitaminoză caracterizată prin: prurit şi descuamarea pielii, căderea părului, conjunctivită, cheilită, stomatită, tumefacţii dureroase la nivelul extremităţilor, anorexie, pierdere ponderală, hapatosplenomegalie. La copii, poate apare hipertensiune intracraniană cu cefalee, edem papilar, exoftalmie. Hipervitaminoza A în timpul sarcinii poate fi cauză de malformaţii.

Vitamina D (Ergocalciferol)

Reprezintă un grup de produşi cu structură steroidiană, ce iau naştere din provitamine sub acţiunea razelor ultraviolete şi care au rol în metabolismul calciului: **ergocalciferol**, **calciferol** (vitamina D_2), **colecalciferol** (vitamina D_3), **calcifediol**.

Principalul precursor al vitaminei D în organism este 7-dehidrocolesterol, sintetizat în piele și alte țesuturi periferice din colesterol.

Organismul obține vitamina D și din alimente de origine animală – ouă, drojdii, ciuperci, untură de pește, lapte și derivați. Necesarul exogen la adultul sănătos este de 100-200 UI/zi (1 UI = 0,025 micrograme colecalciferol). În timpul de creștere și în timpul sarcinii și alăptării necesarul exogen este de 400 UI.

Sub denumirea de vitamină D se înțelege curent amestecul vitamina D_2 – vitamina D_3.

Vitamina D este necesară pentru mineralizarea normală a oaselor și pentru reglarea homeostaziei calciului și fosfaților plasmatici. În procesul de formare a osului, vitamina ar interveni în calcifierea inițială a matricei osoase și probabil are o acțiune inițială asupra osteoblastelor. Concentrația normală a calciului plasmatic este necesară printre altele unei activități musculare și nervoase normale. Vitamina D crește absorbția intestinală a calciului și fosfatului, modulează fluxul ionilor de calciu prin microfilii enterocitelor și prin membranele mitocondriale, mărește absorbția calciului din tubii renali, provoacă retenție de fosfați.

Vitamina D acționează în interrelație cu hormonul paratiroidian, față de care are un rol permisiv.

Deficitul de vitamina D produce la copii **rahitism**, iar la adulți **osteomalacie**.

Rahitismul se caracterizează prin mineralizare insuficientă a matricei osteoide, deficit în osificarea cartilajelor, creșterea excesivă a cartilajului cu hernierea acestuia în canalul medular, fisuri în joncțiunile osteocondrale. Apare deformarea oaselor lungi cu dureri în membrele inferioare, în special în timpul mersului, îngroșarea sincondrozelor costale și epifizare, deformarea osului frontal. Se dereglează termenele și ordinea erupțiilor dentare, are loc provocarea anomaliei mușcăturii. Tratamentul curativ se face cu 4000 UI/zi până la vindecare, asociind și preparatele de calciu și fosfor. Trebuie efectuată profilaxia rahitismului la sugari prin suplimentarea a 400 UI/zi de vitamina D, de obicei asociată cu vitamina A.

Osteomalacia apare la adult, cel mai des în cadrul sindromului de malabsorbție și constă în mineralizare insuficientă, ceea ce determină deformări osoase, fracturi spontane, slăbiciune musculară. Tratamentul se face cu doze mari de vitamina D (4000-50000 UI/zi) perioade îndelungate.

Indicații: hipo- și avitaminoza vitaminei D; profilaxia și tratamentul rahitismului; tratamentul fracturilor (pentru accelerarea consolidării calosului osos); osteoporoză și osteomalacie; maladii cutanate.

În practica stomatologică vitamina D se utilizează pentru profilaxia și tratamentul cariei dentare, stimularea regenerării fracturilor maxilarelor, parodontitei, lupusului, afecțiunilor mucoasei bucale.

Efecte adverse. În cazul administrării îndelungate poate surveni hipervitaminoza D acută și cronică. Simptomele supradozării cronice a vitaminei D sunt: slăbiciune musculară, cefalee, creșterea temperaturii corpului, apatie, somnolență, anorexie, dispepsie, dureri abdominale, tulburări dispeptice (grețuri, vărsături, diaree), creșterea tensiunii arteriale, insuficiență cardiacă, calcifierea organelor parenchimatoase, demineralizarea oaselor. Examenul biochimic arată hipercalcemie.

Hipercalcemia prelungită favorizează calcifierea vaselor sanguine, inimii, plămânilor şi rinichilor.

Tratamentul hipervitaminozei D. Suspendarea ergocalciferolului. Administrarea preparatelor cu acţiune antioxidantă (*tocoferol acetat, acid ascorbic, retinol acetat*), preparatelor ce accelerează biotransformarea vitaminei D (*fenobarbital*), care înlătură acidoza (*hidrocarbonat de sodiu*), preparatelor ce conţin ioni de potasiu şi magneziu (*Asparcam*[R]), glucocorticoizilor şi preparatelor, care preîntâmpină demineralizarea oaselor (*Calcitrină*[R]).

O activitate vitaminică D şi A marcată posedă untura de peşte. În cazul utilizării ei este minimă iminenţa dezvoltării hipervitaminozei D şi A.

Preparatele vitaminice ale vitaminei D_3, sunt *Videina* şi *Colecalciferolul*.

Vitamina E (Tocoferol)

Vitamina E este un complex format din trei compuşi din grupa **tocoferolilor** – anume **tocoferol α, β** şi **γ**, dintre care primul este considerat cel mai important, compuşi ce se găsesc îndeosebi în uleiurile vegetale (ulei de soia, măceş, cătină, margarină), unt, ouă, ficat, vegetale verzi şi graminee.

Necesarul zilnic de 10-30 mg este acoperit în general de alimentaţia zilnică, când aceasta este echilibrată şi normală cantitativ. Tocoferolii se absorb intestinal, în proporţie de 20-60%, circulă legaţi de o β-lipoproteină, se distribuie larg şi sunt epuraţi îndeosebi prin metabolizare hepatică.

Vitamina E posedă activitate biologică importantă, având *proprietăţi antioxidante* faţă de diferiţi componenţi celulari. Împiedică formarea produşilor de oxidare, agresivi la nivelul membranelor celulare. Poate, de asemenea, fi implicată în metabolismul acizilor nucleici şi poate fi unul din elementele care conferă hematiilor rezistenţă la hemoliză.

Farmacodinamie: reglează metabolismul proteic şi lipidic; exercită acţiune membranoprotectoare; menţine funcţia reproductivă; activează eritropoieza şi ameliorează proprietăţile reologice ale sângelui; previne afectarea aterosclerotică a peretelui vascular; exercită acţiune cardiotonică (ameliorează oxigenarea şi contractilitatea miocardului, preîntâmpină dezvoltarea proceselor distrofice în miocard).

Mecanismul de acţiune: tocoferolul este un antioxidant natural activ, previne oxidarea peroxidică a acizilor graşi nesaturaţi, a lipidelor, proteinelor şi acizilor nucleici; preparatul măreşte activitatea creatinfosfokinazei, Na^+,K^+-ATP-azei, citocrom-C-oxidazei, stimulează sinteza ubichinonului ce contribuie la îmbunătăţirea respiraţiei tisulare; favorizează formarea hemului, măreşte sinteza nucleotidelor, hormonilor (gonadotrofinei din hipofiză şi placentă) şi enzimelor; tocoferolul inhibă agregarea plachetară; contribuie la sinteza surfactantului în pulmoni.

La om deficitul de vitamina E, întâlnit în sindroame de malabsorbţie, determină apariţia unor tulburări neurologice. La copii prematuri alimentaţi artificial, lipsa vitaminei E este responsabilă de fenomene de iritabilitate, edeme şi anemie hemolitică. Deficitul vitaminei E mai produce avort, degenerarea epiteliului germinativ al tubilor seminiferi, distrofie musculară (până la înlocuirea miofibrilelor cu ţesut fibros), procese degenerative în celulele nervoase, hepatice, glandele sexuale (ca urmare - sterilitate).

Indicații:

1. În practica obstetrică – ginecologică în cazul iminenței de avort, gestoză la gravide, sterilitate, dereglarea ciclului menstrual.
2. În cazul dereglării funcției glandelor sexuale la bărbați.
3. În terapia complexă și pentru profilaxia aterosclerozei.
4. În tratamentul cardiopatiei ischemice și a insuficienței cardiace cronice.
5. În tromboflebite și endarterite.
6. În tratamentul distrofiei musculare.
7. În tratamentul complex al anemiilor.
8. În maladiile cutanate și ale țesutului conjunctiv.
9. În tratamentul bolii actinice și intoxicației cronice.
10. În calitate de adaptogen în practica gerontologică.
11. Tratamentul hipovitaminozei D.

În practica stomatologică vitamina E se utilizează local sub formă de aplicații în maladiile mucoasei bucale, cheilite și altor procese însoțite de formarea eroziunilor și ulcerelor în stadiul de epitelizare. În tratamentul unor parodontopatii (forma inflamatoric-distrofică de parodontoză) se utilizează atât intramuscular, cât și în pungile gingivale patologice. Aceasta duce la reducerea semnificativă a edemului și hiperemiei mucoaselor, micșorarea hipoxiei locale, modificărilor aterosclerotice a pereților vasculari, la îmbunătățirea circulației sanguine și metabolismului.

De asemenea, se folosește pentru micșorarea permeabilității și fragilității capilarelor în inflamația mucoasei bucale, pentru tratamentul diskeratozelor. Se administrează intern, intramuscular (câte 15-300 mg/zi) și local.

Efecte adverse. În cazul supradozării tocoferolului survine dereglarea funcției hepatice, uneori reacții alergice.

Vitamina K

Vitamina K se găsește sub cel puțin 2 forme naturale – **vitamina K_1 (fitomenadiona)** prezentă în plante (lucernă, varză, spanac, ulei de soia, conifere, fructe de măceș etc.) și **vitamina K_2** sintetizată de flora saprofită intestinală și de bacteriile grampozitive. Există și o vitamină K sintetică – **vitamina K_3 (menadiona)**.

Vitamina K se absoarbe intestinal (în prezența bilei) și se concentrează hepatic, unde participă la sinteza unor factori ai coagulării cu structură glicoproteică: ***factor II (protrombină), factor VII (proconvertină), factor IX (globulina antihemofilică B - Christmas), factor X (Stuart Prower)***. La nivelul ficatului vitamina K, **sub formă redusă**, acționează drept coenzimă, carboxilând radicalii glutamici de la suprafața glicoproteinelor. Forma carboxilată a acestora poate interacționa cu Ca^{2+} și fosfolipide, cu activarea factorilor hepatici ai coagulării. În cursul reacției de carboxilare, vitamina K se transformă din **forma redusă (*activă*)** în **forma oxidată (epoxi, *inactivă*)**, care va fi reconvertită ulterior de către epoxireductază în forma redusă.

Vitamina K este eficace ca hemostatic numai în tratamentul și profilaxia hemoragiilor produse de deficitul acestei vitamine: lipsa bilei din intestin (obstacol mecanic pe căile biliare, fistulă biliară); sindromul de malabsorbție; flora intestinală

insuficientă (nou-născuţi sau urmare a tratamentelor îndelungate cu antibiotice cu spectru larg sau sulfamide), ca şi în stările hemoragice consecutive supradozării anticoagulantelor cumarinice.

Fitomenadiona (*vitamina K_1*), fiole a câte 10 mg, administrată intramuscular sau rareori intravenos 20-40 mg/zi, este utilă în hemoragiile prin supradozarea anticoagulantelor cumarinice, icterul mecanic şi boala hemoragică a nou-născutului.

Menadiona sodiu sulfat (*vitamina K_3*) este solubilă în apă şi se poate administra şi oral (se absoarbe şi în lipsa bilei). Este contraindicată la nou-născuţi şi sugari la care poate produce hemoliză, hiperbilirubinemie, chiar icter mecanic.

Indicaţii:

1. Hemoragie şi diateză hemoragică.
2. Afecţiuni hepatice (hepatite, ciroză).
3. La pregătirea pentru intervenţie chirurgicală şi în perioada postoperatorie.
4. Hemoragii uterine.
5. În cazul supradozării anticoagulantelor cu acţiune indirectă.
6. Procese septice.
7. Boala actinică.

În practica stomatologică menadiona se utilizează în hemogenia mucoasei bucale, în parodontită generalizată, înaintea intervenţiilor chirurgicale stomatologice la pacienţii cu hipocoagulare. Vitamina K posedă proprietăţi antiinflamatoare şi datorită acestora se utilizează local în tratamentul stomatitelor, gingivitelor, parodontitei.

Efecte adverse. În cazul supradozării menadionei apare pericolul trombogenezei, datorită posibilităţii dezvoltării hiperprotrombinemiei.

Preparate policomponente

Aevit[R]

Acţiunea farmacologică este determinată de componenţa preparatului, care conţine în 1 ml acetat de axeroftal (vitamina A) 35 mg (100000 UI) şi acetat de alfatocoferol (vitamina E) 100 mg.

Indicaţii: cu scop profilactic şi terapeutic se utilizează în afecţiunile parodonţiului şi mucoasei bucale la bolnavii cu modificări aterosclerotice ale vaselor, în gingivita hipertrofică la adolescenţi.

Metoda de utilizare: se indică intern şi intramuscular (sub formă uşor încălzită) câte 1 ml o dată/zi. Durata curei alcătuieşte 20-30 zile. Repetarea curei se poate efectua peste 3-6 luni.

Efecte adverse: injecţiile preparatului sunt dureroase.

Contraindicaţii: cu precauţie în timpul graviditäţii, în tireotoxicoză, colecistită, permeabilitatea vasculară crescută.

Aerovit[R]

Acţiunea farmacologică este determinată de componenţa preparatului, care conţine acetat de retinol 0,00227 g (6600 UI), clorură de tiamină 0,002 g (sau bromură de tiamină 0,00258 g), riboflavină mononucleotid 0,002 g, pantotenat de calciu

şi clorhidrat de piridoxină câte 0,01 g, acid ascorbic 0,1 g, acetat de tocoferol 0,02 g, rutină 0,05 g, acid folic 0,5 g.

Indicaţii: pentru profilaxia şi tratamentul hipo- şi avitaminozelor, mai ales, la persoanele care se supun acţiunii factorilor extremali (vibraţie, cinetoze, suprasolicitare), în tratamentul complex al maladiilor mucoasei bucale şi ţesutului parodontal la pacienţii cu ateroscleroză.

Metoda de utilizare: se administrează intern câte un comprimat/zi. Cura alcătuieşte 30 de zile.

Galoscorbina[R]

Este un preparat complex ce conţine sărurile de sodiu ale acizilor ascorbic şi galic. Efectul este determinat de prezenţa în preparat a acidului ascorbic (circa 20%) şi galatului de sodiu, care produce acţiune astringentă şi posedă proprietăţile vitaminei P.

Indicaţii: se utilizează pentru tratamentul afectărilor erozivoulceroase ale mucoasei bucale, maladiilor inflamatorii ale parodontului, mai ales, pe fondal de hipovitaminoză C, în tratamentul afectărilor actinice ale pielii şi mucoasei, combustiilor, lezărilor traumatice ale mucoasei.

Metoda de utilizare: se indică extern sub formă de soluţii de 0,5-1% (se prepară ex tempore) pentru spălături, aplicaţii, irigări. Este posibilă utilizarea internă în indicaţiile pentru administrarea vitaminelor C şi P în scopuri terapeutice.

Efecte adverse: la administrarea internă sunt posibile greaţă, vomă.

Contraindicaţii: tireotoxicoză.

Hexavit[R]

Acţiunea farmacologică este determinată de componenţa preparatului: acetat de retinol 0,00172 g (5000 UI) sau palmitat de retinol 0,00275 g (5000 UI), clorură de tiamină 0,002 g sau bromură de tiamină 0,0026 g, riboflavină 0,002 g, clorhidrat de piridoxină 0,002 g, nicotinamidă 0,015 g, acid ascorbic 0,07 g.

Indicaţii: profilaxia hipovitaminozelor şi sporirea rezistenţei organismului la maladiile infecţioase şi de răceală, în tratamentul îndelungat cu antibiotice, afectări descuamative ale mucoasei bucale.

Heptavit[R]

Acţiunea farmacologică este condiţionată de componenţa preparatului, care conţine acetat de retinol 0,00908 g (26400 UI), clorură de tiamină 0,01 g sau bromură de tiamină 0,0129 g, riboflavină 0,01 g, clorhidrat de piridoxină 0,01 g, nicotinamidă 0,075 g, rutină 0,1 g şi acid ascorbic 0,2 g.

Indicaţii: tratamentul complex al stomatitei aftoase recidivante cronice, afectările erozivoulceroase ale mucoasei bucale care deficil regenerează xerostomia, sindromul Şegren etc.

Decamevit[R]

Acţiunea farmacologică este determinată de componenţa preparatului: retinol

0,002 g (6600 UI), clorură de tiamină 0,02 g (sau bromură de tiamină 0,0258 g), riboflavină 0,01 g, clorhidrat de piridoxină 0,02 g, acid folic 0,005 g, rutină 0,02 g, acetat de tocoferol 0,01 g, metionină 0,2 g, cianocobalamină 0,1 g, acid ascorbic 0,2 g, nicotinamidă 0,05 g.

Indicații: tratamentul hipo- și avitaminozelor, pentru îmbunătățirea metabolismului și stării generale la bătrâni, activității sistemului nervos central, epuizarea mintală și fizică, tulburări de somn și poftă de mâncare, la utilizarea antibioticelor, în perioada de reconvalescență după maladii grave.

Penhexavit[R]

Acțiunea farmacologică este determinată de componența preparatului, care conține acetat de retinol 0,00568 g (sau palmitat 0,00908 g), clorură de tiamină 0,005 g (sau bromură 0,00645 g), riboflavină 0,005 g, pantotenat de calciu 0,01 g, clorhidrat de piridoxină 0,005 g, nicotinamidă 0,05 g.

Indicații: tratamentul complex al hipo- și avitaminozelor, hiperkeratoze ale mucoasei bucale.

Polivitamine în asociere cu micro- și macroelemente și componente de origine naturală

Amitetravit[R]

Acțiunea farmacologică este determinată de componența preparatului, care conține clorură de tiamină 0,0012 g (sau bromură 0,0017 g), clorhidrat de piridoxină 0,008 g, acid ascorbic 0,033 g, rutină 0,017 g, D,L-triptofan 0,1 g și clorhidrat de histidină.

Indicații: se utilizează ca remediu adaptogen pentru creșterea rezistenței nespecifice a organismului, de asemenea, cu scop de profilaxie la pacienții cărora li se efectuează terapie ionizantă.

Vitamin 15 salco[R]

Acțiune farmacologică: complex polivitaminic echilibrat pentru profilaxia și tratamentul hipovitaminozelor. Acțiunea se determină de componența preparatului, care conține într-un drajeu: retinol 2500 UI, ergocalciferol 400 UI, acid ascorbic 25 mg, tiamină 2 mg, riboflavină 1 mg, pantotenat de calciu 2 mg, piridoxină 1 mg, acid folic 0,2 mg, cianocobalamină 2 mg, nicotinamidă 15 mg, fosfor 25,3 mg, fier 6,6 mg, calciu 47,7 mg, magneziu 4,2 mg.

Indicații: profilaxia și tratamentul hipovitaminozelor, necesitatea crescută a organismului în vitamine și minerale (inclusiv diversele maladii, perioada alăptării, stări distrofice). Profilaxia și tratamentul cariei, maladiilor distrofice ale parodontului, gingivitelor, stomatitelor, glositelor, inclusiv produse de antibiotice și sulfamide.

Calcevita[R]

Acțiunea farmacologică: este în funcție de componența preparatului, care

conține acid ascorbic 1,0 g, calciu 0,25 g, vitamina D 300 UI, piridoxină 0,015 g, sodiu 0,17 g, glucide 0,881g.

Indicații: se utilizează pentru completarea carenței și compensarea necesarului crescut în vitamine și săruri minerale în perioada de creștere, alăptare, la persoanele în vârstă și bolnavilor cu osteoporoză. Se indică copiilor pentru profilaxia cariei dentare.

Calcinova[R]

Acțiunea farmacologică: este în funcție de componența preparatului, care conține calciu 1 g, fosfor 0,077 g, vitamina D_3 1000 UI, vitamina B_6 0,0004 g, vitamina C 15 UI, vitamina A 100 UI într-un comprimat. În 30 g granule se conține fluor 0,005 g, calciu 0,3 g, fosfor 0,232 g, vitamina A 1000 UI, vitamina D_3 100 UI, vitamina B_6 0,0005 g. Combinația fluorului cu calciu, fosfor și vitamina D_3 acționează benefic în osteoporoză, contribuind la mineralizare în perioada dezvoltării scheletului și dinților (tab. 56, 57).

Indicații: se utilizează la copii în perioada de creștere pentru crearea condițiilor favorabile pentru creșterea și mineralizarea oaselor și dinților, de asemenea, la pacienții cu osteoporoză.

Essențiale[R]

Acțiunea farmacologică: este determinată de componența preparatului, care conține fosfolipide esențiale în asociere cu vitamine (piridoxină, cianocobalamină, nicotinamidă, acid pantotenic). Preparatul corijează funcția ficatului, îmbunătățește reacțiile enzimatice, microcirculația, sporește reactivitatea generală și îmbunătățește starea subiectivă a bolnavilor.

Indicații: tratamentul complex al maladiilor cronice ale mucoasei bucale și țesuturilor parodontului, care decurg pe fondalul patologiei ficatului, tulburărilor microcirculației, tulburărilor metabolice, la bolnavii cu ateroscleroză, diabet zaharat.

Ulei de Cătină-albă

Acțiune farmacologică: conține un amestec de caroten și carotinoizi (vitamina A), tocoferol (vitamina E) și glicerizi ai acizilor oleici, linolic (vitamina F), palmitic și stearic. Preparatul contribuie la procesele de regenerare a plăgilor, se opune sclerozării tisulare, manifestă acțiune emolientă.

Indicații: se utilizează în procesele eroziv-ulceroase ale mucoasei bucale, afectările ei actinice, în parodontoză, fisuri labiale, glosalgie, în tratamentul plăgilor din regiunea feței și gâtului.

Tabelul 56

Utilizarea preparatelor vitaminice în stomatologie

Vitamina	*Indicațiile*	*Calea de administrare*
Vitamina B_1 (tiamina)	Stomatite (avitaminoază medicamentoasă ș.a.), parodontoză, cheilită, glosalgie, nevrite, nevralgia nervului trigemen, carie multiplă.	Intern, injecții

Fosfotiamină	Nevrite, maladii ale mucoasei bucale pe fondal de tulburări motorii şi secretoare ale tractului gastrointestinal.	Intern
Vitamina B_2 (riboflavina)	Stomatite (în asociere cu vitamina B_1şi C), gingivite, cheilite, parodontoză, glosită descuamativă.	Intern, injecţii
Vitamina B_6 (piridoxină)	Stomatite, cheilite, glosită descuamativă, parodontoză, nevrita nervului trigemen.	Intern, injecţii
Piridoxalfosfat		Intern
Vitamina PP (acid nicotinic)	Stomatite alergice şi aftoase, cheilite, glosite, lichen rubor plan.	Intern, injecţii
Acid pantotenic (sarea calcică)	Stomatite, glosite, cheilite, nevrita nervului trigemen şi facial, parestezii, reacţii alergice, parodontoză.	Intern, injecţii
Vitamina B_{12} (cianocobalamină)	Nevralgia nervului trigemen, glosalgie, lichen rubor plan, stomatită aftoasă, parodontoză, gingivită hemoragică.	Intern, injecţii
Vitamina B_{15} (pangamat de calciu)	Stomatite, tratamentul complex al cariei dentare şi parodontozei.	Intern
Vitamina C (acid ascorbic)	Gingivite, parodontoză, parodontită, gingivoragie, forma hemoragică a stomatitei, glosalgie, tratamentul complex al cariei dentare multiple.	Intern, injecţii
Vitamina P (rutină)	Gingivite, parodontoză, parodontită, profilaxia afectărilor mucoasei bucale la radioterapie, gingivoragie.	Intern
Vitamina A (retinol, untură de peşte)	Gingivite, stomatite, hipercheratoze, leucoplachie, lichen rubor plan, pentru profilaxia cariei şi afectărilor mucoasei bucale în terapia de iradiere.	Intern, injecţii
Vtamina D (ergocalciferol, untură de peşte)	Gingivite, parodontoză, cheilite, ulcerele mucoasei bucale, profilaxia cariei.	Intern
Oxidevit[R] (colecalciferol)	Osteoporoză, rahitism, insuficienţă renală cu osteodistrofie, profilaxia cariei la gravide.	Intern
Vitamina E	Forma atrofică de parodontoză, gingivite, cheilite, diverse maladii ale mucoasei bucale şi cicatricele ei.	Extern, intern, injecţii
Vitamina K (Vikasol[R])	Gingivoragie, hemoragii postoperatorii şi după extracţii dentare, maladii inflamatorii ale mucoasei bucale, parodontoză, parodontită.	Intern, injecţii
Acid folic	Maladiile cavităţii bucale pe fondal de anemie, leucopenie, agranulocitoză; pentru stimularea regenerării în afectările erozivo-ulceroase ale mucoasei bucale.	Intern
Galascorbină[R]	Afectările erozivoulceroase ale mucoasei bucale, maladii inflamatorii ale parodontului, mai ales, pe fondal de hipovitaminoza C, tratamentul afectărilor actinice ale mucoasei bucale, combustii, afectări traumatice ale mucoasei bucale. Este un preparat complex ce conţine sărurile sodice ale acidului ascorbic şi acidului galic.	Extern, clătiri, aplicaţii, irigări

PREPARATE VITAMINICE COMPLEXE		
AEVIT[R]	Conţine vitamina A şi E. Cu scop profilactic şi curativ se utilizează în maladiile parodonţiului şi mucoasei bucale la pacienţii cu modificări aterosclerotice ale vaselor, în gingivita hipertrofică la adolescenţi.	Intern, intramuscular
Aerovit[R]	Conţine vitaminele A, B_1, B_2, pantotenat de calciu, B_6, nicotinamidă, cianocobalamină, acid folic. Profilaxia hipo- şi avitaminozelor, mai ales, la persoanele supuse acţiunii factorilor extremali (vibraţie, suprasolicitare, rău de legănare), în tratamentul complex al maladiilor mucoasei bucale şi parodontului la bolnavii cu ateroscleroză.	Intern
Hexavit[R]	Conţine vitaminele A, tiamină, riboflavină, piridoxină, nicotinamidă, acid ascorbic. Profilaxia hipovitaminozelor, mărirea rezistenţei organismului la infecţii şi răceală, în tratamentul îndelungat cu antibiotice, afectări descuamative ale mucoasei bucale.	Intern, după mese
Heptavit[R]	Conţine vitaminele A, B_1, B_2, B_6, C, rutină, nicotinamidă. Tratamentul complex al stomatitei aftoase cronice recidivante, afectărilor erozivoulceroase ale mucoasei bucale, xerostomiei.	Intern
Decamevit[R]	Conţine vitaminele A, B_1, B_2, B_6, C, acid folic, rutină, metionină, cianocobalamină, acid ascorbic, nicotinamidă. În hipo- şi avitaminoze pentru îmbunătăţirea metabolismului şi stării generale la bătrâni în epuizarea mintală şi fizică, tulburări ale somnului şi apetitului, la utilizarea antibioticelor, în perioada de însănătoşire după maladiile grave.	Intern
Panhexavit[R]	Conţine vitamina A, B_1, B_2, B_6, pantotenat de calciu, nicotinamidă. În tratamentul complex al hipo- şi avitaminozelor, hiperkeratozelor ale mucoasei bucale.	Intern
Pentavit[R]	Conţine vitaminele B_1, B_6, B_{12}, nicotinamidă, acid folic. Nevrite, nevralgii în regiunea maxilofacială, stări astenice ş.a.	Intern
Amitetravit[R]	Conţine vitaminele B_1, B_6, C, nicotinamidă. Profilaxia avitaminozelor la persoanele, care se supun acţiunii factorilor extremali externi.	Intern

Continuare tabelul 56

POLIVITAMINE ÎN COMBINAȚIE CU MICRO-MACRO ELEMENTE ȘI COMPONENTE DE ORIGINE NATURALĂ		
Amitetravit[R]	Conține vitaminele B_1, B_6, C, rutină, de asemenea aminoacizi triptofan, histidină. Se utilizează în calitate de adaptogen pentru sporirea rezistenței nespecifice ale organismului, de asemeni cu scop profilactic la pacienții supuși terapiei de iradiere.	Intern
Calcevit[R]	Conține vitamina C, calciu, vitamina D, B_6, sodiu, hidrați de carbon. Se utilizează pentru completarea insuficienței și compensarea necesității mărite în vitamine și minerale în perioada creșterii, alăptării, la pacienții în vârstă și bolnavii cu osteoporoză. Se administrează copiilor pentru profilaxia cariei.	Intern
Calcinova[R]	Conține Ca^{2+}, fosfor, vitamina D_3, B_6, A, fluor. Combinația calciului cu fluorul, fosforul și vitamina D_3 acționează în osteoporoză, contribuie la mineralizare în perioada dezvoltării scheletului și dinților.	Intern

Tabelul 57

Preparate vitaminice

Nr. d/o	*Denumirea preparatlui*	*Forma de prezentare*	*Mod de administrare*
Preparatele vitaminelor hidrosolubile			
1.	Bromură de tiamină Thiamini bromidum	Comprimate, 0,00258 g. Comprimate, 0,00645 g și 0,0129 g. Fiole, soluție 3% și 6% - 1 ml.	Peroral, câte 1 comp./zi cu scop profilactic Peroral, câte ½-1 comprimat de 1-3 ori/zi Intramuscular, câte 1 ml/zi
2.	Clorură de tiamină Thiamini chloridum	Comprimate, 0,002, 0,003 g. Comprimate, 0,005, 0,01 și 0,025 g. Fiole, soluție 1%, 2,5%, 5% - 1, 2 ml.	Peroral, câte 1 comprimat/zi cu scop profilactic Peroral, câte ½-1 comprimat de 1-3 ori/zi (după mese). Intramuscular, câte 1 ml/zi
3.	Riboflavină Riboflavinum	Comprimate, 0,002, 0,005,0,01 g. Picături oftalmice, sol. 0,01%-10 ml.	Peroral, câte 0,0025 -0,01 g în zi.
4.	Piridoxină clorhidrat ***Piridoxini*** hydrochloridum	Pulbere. Comprimate, 0,002, 0,005, 0,01, 0,04 g. Fiole, soluție 1%; 2,5%; 5%-1 ml, 2 ml.	Peroral, subcutanat, intramuscular, câte 0,002 - 0,05 g în zi.

5.	Acid nicotinic Acidum nicotinicum	Comprimate, câte 0,005 g. Fiole, soluţie 1%-1 ml.	Peroral, subcutanat, intramuscular, câte 0,002 - 0,05 g în zi.
6.	Nicotinamidă Nicotinamidum	Pulbere. Comprimate, 0,005, 0,015, 0,025 şi 0,05 g. Fiole, soluţie 1%; 2,5%-1 ml.	Peroral, subcutanat, intramuscular, intravenos, câte 0,025 g 1-2 ori în zi.
7.	Cianocobalamină Cyanocobalaminum	Fiole, soluţie 0,003%, 0,01%, 0,02%, 0,05%, 0,1% -1 ml.	Subcutanat, intramuscular, câte 100-400 mcg în nictemeral, peste o zi sau 1 dată în săptămână.
8.	Acid folic Acidum folicum	Comprimate, 0,001 şi 0,005 g.	Peroral, câte 0,001 -0,005 g în zi.
9.	Acid ascorbic Acidum ascorbicum	Comprimate (capsule), 0,2, 0,25 şi 0,5 g. Drajeuri (comprimate), 0,025, 0,05 şi 0,1 g. Fiole, soluţie 5% câte 1 ml şi 2 ml. Fiole, soluţie 10% câte 1 ml, 2 ml, 5 ml şi 10 ml.	Peroral, subcutanat, intramuscular, intravenos, câte 0,07 - 0,5 g în zi. Intramuscular (intravenos), câte 1-3 ml
10.	Rutină Rutinum	Comprimate, 0,02 g.	Peroral, câte 0,02-0,05 g de 3 ori în zi
11.	Calciu pantotenat Calcii pantothenas	Comprimate, câte 0,1 g. Fiole, soluţie 10% şi 20% - 2, 5 ml.	Peroral, subcutanat, intramuscular, intravenos, câte 0,4 -0,8 g în zi.
12.	Calciu pangamat Calcii pangamas	Comprimate, 0,05 g.	Per oral câte 0,05 g de 3-4 ori în zi.
13.	Galascorbină Galascorbinum	Pulbere. Comprimate, câte 0,5 g. Soluţie 0,5-1% pentru garguiment şi spălaturi.	Extern, soluţie 0,5-1% Peroral, câte 0,5 g de 4 ori în zi.
14.	Ascorutin[R] Ascorutinum	Comprimate oficinale	Peroral, câte 1 comprimat de 3 ori în zi.
	Preparatele vitaminelor liposolubile		
1.	Retinol acetat Retinoli acetas	Comprimate, câte 33000 UI (0,0114 g). Drajee, 3300 UI (0,00114 g). Fiole, soluţie uleioasă 0,86%, 1,72%, 3,44% (în 1 ml – 25000; 50000; sau 100000 UI). Capsule, câte 0,2 ml soluţie uleioasă5,68% (33000 UI)	Intramuscular, câte 1 ml. Peroral, câte 5000 UI (doza profilactică), 33000-100000 UI (doză curativă).
2.	Ergocalciferol Ergocalciferolum	Drajeuri, 500 UI. Flacoane, soluţie uleioasă 0,0625% (1 ml-25000 UI), 0,125% (1 ml-50000 UI); soluţie alcoolică 0,5% (1 ml - 200000 UI) câte 10 ml.	Peroral, câte 500-1000 UI (doză profilactică în zi); 10000-15000 (doză curativă) în zi; la o cură de la 500000-800000 UI în tratamentul rahitismului.

Continuare tabelul 57

3.	Tocoferol acetat Tocoferoli acetas	Capsule (draje), câte 0,05, 0,1, 0,147, 0,15, 0,2 şi 0,4 g. Flacoane, soluţie uleioasă 5%; 10%, 30% -10, 25, 50 ml. Fiole, soluţie uleioasă 5%, 10%, 30%-1 ml.	Peroral, subcutanat, intramuscular, câte 0,05 - 0,3 g în zi.
4.	Vikasol[R] Vikasolum	Comprimate, 0,01 şi 0,015 g. Fiole, sol. 1%-1ml.	Peroral, câte 0,03 g. Intramuscular, câte 0,01 - 0,015 g în zi.

Capitolul XI. ENZIMELE ŞI ANTIENZIMELE

Echilibrul dinamic al proceselor metabolice în organism într-o măsură mare depinde de participarea în ele a catalizatorilor biologici (enzime) şi starea sistemelor de inhibiţie (antienzime). Dereglările sintezei sau activităţii sistemelor enzimatice (enzimopatiile) pot avea consecinţe grave pentru organism (la deficitul fenilalaninhidroxilazei – insuficienţă calitativă psihică la copii; la carenţa glucozo-6-fosfatdehidrogenazei – anemie hemolitică). Tulburările proceselor metabolice pot fi produse de dereglările funcţiei sistemelor, care participă în cataliza enzimatică.

Una din metodele de tratament a enzimopatiilor este completarea deficitului enzimei şi coenzimei care lipsesc. Astfel, la diminuarea funcţiei secretorii a tractului gastrointestinal se administrează preparatele enzimelor – pepsinei, pancreatinei, sucului gastric etc., în hipovitaminoze - coenzime (cocarboxilaza, acidul lipoic, coenzima A etc.).

Prezenţa proprietăţilor farmacologice la preparatele enzimatice (de exemplu, capacităţii de a produce proteoliză, acţiune fibrinolitică, antiinflamatoare) permite utilizarea lor cu succes în diverse patologii în practica chirurgicală, terapeutică, stomatologică.

Activitate antiinflamatoare superioară posedă proteazele, nucleazele şi lipazele (tripsina, chimotripsina, ribonucleaza, hialuronidaza), care pe larg se utilizează în tratamentul proceselor purulente ale ţesuturilor moi şi oaselor de diversă localizare, ulcerelor trofice, combustiilor, tromboflebitelor, bolilor supurative pulmonare şi pleurale.

Patologia condiţionată şi însoţită de activarea excesivă a sistemelor enzimatice (pancreatita acută – activarea enzimelor proteolitice, hemogenie crescută – activarea fibrinolizei), necesită tratament cu inhibitoare enzimatice, de exemplu cu aprotinină.

Preparatele enzimatice sunt substanţele medicamentoase, ce conţin enzime. Enzimele – sunt proteine macromoleculare termolabile, care îndeplinesc în organism rolul catalizatorilor biologici în reacţiile metabolice.

Ele sunt indicate în tratamentul afecţiunilor însoţite de procese supurativo-necrotice, în caz de tromboze şi tromboembolii, dereglări ale proceselor de digestie etc.; preparatele enzimatice pot fi utilizate şi în tratamentul maladiilor oncologice.

Concomitent creşte numărul de medicamente, acţiunea cărora este legată de inhibiţia enzimelor proteolitice, fibrinolitice, colinesterazice etc. Astfel de preparate sunt denumite antienzime.

Clasificarea preparatelor enzimatice

I. **Preparate enzimatice proteolitice**: tripsină, chimopsină, chimotripsină, colagenază, ribonuclează, dezoxiribonuclează, elastolitină, terilitină, lisoamidază, asperază.

II. **Preparate enzimatice fibrinolitice**: fibrinolizină, urokinază, streptokinază, alteplază, celiază, streptodekază, anistreplază, nasaruplază.

III. **Preparate enzimatice ce ameliorează digestia**: pepsină, acidin-pepsină, pepsidil, abomină, suc gastric natural, pancreatină, Panzinorm[R], Triferment[R], Somilază[R], Festal[R], Digestal[R], Kreon[R], Mezim Forte[R], Enzistal[R] etc.

IV. **Preparate enzimatice cu proprietăţi antibacteriene**: bactisubtil.

V. **Preparate enzimatice diverse**: hialuronidază, ronidază, longhidază, L-asparaginază, lecozim, penicilinază, citocrom C, iruxol.

În practica stomatologică preparatele enzimatice cu acţiune proteolitică se utilizează pentru tratamentul multor procese purulento-inflamatorii în cavitatea bucală. La utilizarea topică ele lichefiază masele necrotice şi exsudatul purulent dens, fără a influenţa ţesuturile viabile, în care persistă inhibitoare specifice ale enzimelor susnumite. Curăţând suprafaţa mucoaselor şi plăgilor, enzimele proteolitice sporesc formarea granulaţiilor, cicatrizarea plăgii, uşurează accesul remediilor antimicrobiene în focarul afectat, manifestă acţiune antiinflamatoare. Sunt date despre capacitatea enzimelor proteolitice de a scinda penicilinaza, eliberată de microorganismele penicilinazorezistente, sporind astfel activitatea antibioticelor din grupul penicilinei.

Tripsina, chimotripsina, chimopsina se utilizează în terapia complexă a formei distrofico-inflamatorii a parodontitei, proceselor ulcero-necrotice ale mucoasei bucale; stomatitelor aftoase, necrotice şi gingivitelor, care decurg cu formarea exsudatului purulent şi descompunerii necrotice, formei abscedante de parodontită, periodontitei purulente, de asemenea, în eritemul polimorf exudativ, sinuzitei odontogene şi osteomielitei oaselor maxilare. Aceste remedii contribuie la curăţarea suprafeţelor de plagă, lezând ţesuturile necrotizate şi formaţiunile fibrinoase, lichefiind secretele şi exudatele vâscoase, cheagurile de sânge, manifestă acţiune antiinflamatoare. Toate acestea îmbunătăţesc microcirculaţia tisulară, accelerează procesele de regenerare şi cicatrizare a plăgilor. Acţiunea lor este fiziologică, întrucât în condiţii naturale procesul de curăţare a plăgii, de asemenea, decurge cu participarea proteazelor. Purificarea plăgii de ţesuturile necrotizate înlătură mediul (condiţiile) favorabile pentru microorganisme, micşorează numărul lor în zona afectată, facilitează accesul preparatelor antibacteriene la focarul de inflamaţie.

Tripsina şi chimotripsina se administrează local şi parenteral, iar chimopsina – numai local sub formă de irigări, aplicaţii, paste curative, aerosol. Preparatele se asociază cu vitamina E, ulei de cuişoare, antibiotice, se aplică pe gingie, se introduc în pungile gingivale, în sinusul maxilar (Highmore) ş.a. Tripsina şi chimotripsina se utilizează pentru spălătura canalelor radiculare, deoarece, lezând ţesuturile neviabile, ele creează condiţii favorabile pentru înlăturarea din canal a rămăşiţelor pulpei, puroiului, exsudatului. Ele se utilizează, de asemenea, în metoda biologică de tratament a pulpitei. În canalele dentare, dificil penetrabile, se efectuează ionoforeza

cu tripsină. Administrate intramuscular, tripsina şi chimotripsina manifestă acţiune antiinflamatoare şi antiedematoasă, activizează procesele regenerative în organism, sporesc fagocitoza; se utilizează în terapia complexă a maladiilor parodontului, osteomielitei maxilarelor, haimoritei ş.a. Tripsina în soluţie izotonică se administrează intramuscular sau în plica mucoasei bucale. Enzimele proteolitice se administrează pentru profilaxia cariei, fiind incluse în componenţa pastelor dentare şi pulberilor care ajută de a înlătura mai bine tartrul dentar şi de a preveni formarea plăcilor dentare.

Ribonucleaza şi dezoxiribonucleaza

Scindează acizii nucleici, părţi componente ale puroiului, ţesuturilor necrotizate, are loc depolimerizarea şi reducerea activităţii puroiului. Nucleazele manifestă, de asemenea, acţiune antiinflamatoare. Ele sunt capabile de a reţine dezvoltarea adenovirusurilor şi altor viruşi care conţin acizi nucleici. Virusurile, penetrând în celulele macroorganismului, pierd membrana proteică, rămâne acidul nucleic, asupra căruia acţionează preparatele nucleazice. Dezoxiribonucleaza se utilizează în tratamentul maladiilor parodontului (se introduce în pungile gingivodentare), inflamaţiilor mucoasei bucale (aerosol, aplicaţii), pentru tratamentul cariei complicate (prelucrarea canalelor cu soluţia preparatului). Aceste preparate se pot folosi nu numai local, dar şi parenteral. În stomatitele ulceroase şi herpetice se administrează injecţiile cu dezoxiribonuclează sub mucoasă pe parcursul a câtorva săptămâni.

Hialuronidaza şi ronidaza (preparatele hialuronidazei) scindează mucopolizaharidele, la care se referă şi acidul hialuronic, care joacă un rol important în procesele metabolice, în reglarea permeabilităţii barierelor tisulare şi este ca o substanţă de „cimentare" tisulară. Preparatele hialuronidazei, provocând depolimerizarea mucopolizaharidelor şi sporind permeabilitatea tisulară, îmbunătăţesc troficitatea lor, înmoaie cicatricele, contribuie la resorbţia hematoamelor, înlăturarea contracturilor. Sunt date despre îmbunătăţirea absorbţiei medicamentelor, administrate în asociere cu preparatele hialuronidazei. Ronidaza se utilizează numai topic, iar hialuronidaza – local şi parenteral.

În practica stomatologică preparatele hialuronidazei se utilizează pentru înlăturarea contracturilor articulaţiei temporo-mandibulare, cicatricelor după combustii şi operaţii în regiunea maxilofacială, în gingivita hipertrofică, parodontită, resorbţia hematoamelor, de asemenea, pentru îmbunătăţirea absorbţiei anestezicilor locale.

La depolimerizarea acidului hialuronic de liaze permeabilitatea barierelor creşte, fapt care în unele cazuri are semnificaţie negativă, întrucât poate contribui la sporirea edemului în procesele inflamatorii acute şi răspândirii infecţiei şi produselor vitalităţii microorganismelor.

Se utilizează şi alte preparate enzimatice, de exemplu lizocimul, care scindează polizaharidele şi este un factor natural al protecţiei antibacteriene; dextranaza, care scindează dextranele, care în cantităţi semnificative sunt componente ale tartrului dentar, care joacă un rol important în caria dentară.

Tripsina cristalică descompune legăturile peptidice din molecula proteică, scindează produsele degradării proteinelor. În ţesutul viu se conţin inhibitorii tripsinei. În cazul administrării intramusculare efectul se instalează peste 25-30 de min.

Indicații. Afecțiuni inflamatorii ale căilor respiratorii (în calitate de mucolitic), tromboflebită, osteomielită, haimorită, otită, combustii, escare.

Contraindicații. Decompensarea activității cardiace, emfizem pulmonar, distrofie și ciroză hepatică. De evitat administrarea intravenoasă a preparatului.

Efecte adverse. Dureri în cazul administrării intramusculare, hiperemie, reacții alergice, tahicardie.

Ribonucleaza este capabilă de a depolimeriza ARN-ul până la nucleotide acidosolubile. Preparatul provoacă liza puroiului, mucusului, sputei vâscoase și dense, exercită, de asemenea, efect antiinflamator.

Utilizările terapeutice, contraindicațiile și reacțiile adverse sunt similare tripsinei. În afară de aceasta, preparatul se utilizează în tratamentul encefalitei acariene și meningitei virale.

Dezoxiribonucleaza depolimerizează ADN-ul cu formarea dezoxiribonucleotidelor. Preparatul este capabil să inhibe dezvoltarea virușilor herpesului, adenovirușilor și altor viruși, ce conțin ADN. Provoacă, de asemenea, depolimerizarea și lichefierea puroiului.

Indicații. Cheratite herpetice, cheratite și conjunctivite adenovirale, inflamație catarală a căilor respiratorii superioare de etiologie adenovirală, în calitate de preparat mucolitic în tratamentul maladiilor bronhopulmonare.

Efecte adverse. Reacții alergice.

Preparatele enzimatice, care ameliorează procesele digestive

Pepsina este un preparat, care conține enzimă proteolitică, obținută din mucoasa gastrică a porcinelor și posedă capacitatea de a scinda proteinele până la polipeptide.

Indicații.Tratamentul de substituție în caz de ahilie, gastrite hipo- și anacide, dispepsii.

Pancreatina este un preparat enzimatic obținut din pancreasul animalelor. Conține tripsină, lipază și amilază. Contribuie la digestia glucidelor, proteinelor și lipidelor.

Indicații. Tratamentul de substituție, ahilie, insuficiența funcției pancreasului, gastrite anacide, dispepsie, enterocolită.

Efecte adverse. Acutizarea gutei.

Mezym forte[K] conține pancreatina porcină cu activitate lipolitică, proteolitică și amilolitică.

Indicații. Insuficiența digestivă în afecțiunile pancreatice, mucoviscidoză, pancreatită cronică, dispepsii, dereglarea regimului alimentar.

Contraindicații. Hipersensibilitate la preparat, pancreatită acută, acutizarea pancreatitei cronice.

Efecte adverse. Reacții alergice.

Panzinorm forte[K] este un preparat enzimatic complex, care conține extractul mucoasei gastrice a animalelor, extract din bilă, pancreatină, aminoacizi. Se livrează sub formă de drajeuri. Stratul extern, ce se dizolvă în stomac, conține extractul

mucoasei gastrice și aminoacizi. Nucleul acidorezistent, ce se dizolvă în intestin, include pancreatina și extract din bilă.

Preparatul ameliorează digestia proteinelor, glucidelor și lipidelor. Extractul din bilă acționează coleretic, accelerează digestia grăsimilor, stimulează eliminarea lipazei din pancreas. Aminoacizii intensifică eliminarea sucului gastric, enzimelor intestinale și pancreatice.

Indicații. Tulburări digestive de orice proveniență, starea după rezecția de stomac și intestine, insuficiență pancreatică, hepatite, colecistite, pregătirea intestinului pentru examenul radiologic, prevenirea tulburărilor digestive după mese abundente.

Festalul[R] este un preparat complex, care conține componentele principale ale pancreasului și bilei. Preparatul induce scindarea celulozei – componentul de bază al membranelor vegetale, fapt ce ameliorează procesele digestive, reduce fermentația și formarea gazelor intestinale.

Utilizările terapeutice sunt similare cu cele ale panzinormului.

Preparatele enzimatice diverse

Hialuronidaza (Lidaza[R]***).*** În componența preparatului intră hialuronidaza, care depolimerizează acidul hialuronic, reducându-i vâscozitatea, mărește permeabilitatea țesuturilor. Totodată, e necesar de luat în considerație, că acțiunea preparatului este reversibilă. Karl Meier (1940) a propus clasificarea hialuronidazelor după sursa de obținere, substratele folosite, reacțiile catalizate, produsele formate. Astfel, se disting:

Tip I - hialuronidaza testiculară (hialuronat-endo-beta-N-acetilhexozaminidaza), care se subdivizează în:

a) tip Ia - hialuronidaza ce se conține în testiculele și sperma vertebratelor;
b) tip Ib - hialuronidaza lizozomală ce se conține în lizozomii diferitor țesuturi (ficat, țesut sinovial), precum și în unele lichide biologice (plasmă, lichid sinovial etc.);
c) tip Ic - hialuronidaza submandibulară, ce se conține în salivă și glandele salivare ale vertebratelor, veninul albinelor și viperelor.

Tip II - hialuronidaza din saliva lipitorilor (hialuronat-endo-beta-glucuronidaza), ce se conține în saliva și glandele salivare ale lipitorilor.

Tip III - hialuronidaza microbiană (hialuronatlidaze ce elimină hialuronat-endo-beta-N-acetilhexozaminidaza), care se subdivizează în:

a) tip IIa - ce se obține din mai multe bacterii *(Clostridium perfringens, Proteus vulgaris, Pneumococcus, Streptococcus, Staphylococcus-Flavobacterium)*;
b) tip IIb - se obține din bacteriile Streptomyces. Se găsește și în sol.

Proprietățile.

Substrate ale hialuronidazei sunt mucopolizaharidele: acidul hialuronic, condroitina sulfatul, dermatan sulfatul, precum și derivații oligozaharidici (de la hexazaharide și în sus). Dermatan sulfatul mai puțin se supune hidrolizei de către hialuronidază, deoarece este ca substrat și inhibitor al acestei enzime.

Inhibitori ai hialuronidazei pot fi unii polianioni, asemănători cu substratele (heparina, keratan sulfatul), precum şi metalele grele (îndeosebi Cu şi Fe).

Hialuronidaza are şi funcţie de enzimă digestivă (bacterii, saliva vertebratelor). O activitate majorată a hialironidazei s-a constatat şi în multe linii de celule ale tumorilor maligne, fapt ce deschide perspective de a obţine preparate cu activitate antihialuronidazică în calitate de remedii antitumorale.

În calitate de preparate în medicină se foloseşte preponderent hialuronidaza testiculară, obţinută din testiculele de bovine. Hialuronidaza streptococică se foloseşte pentru diagnosticul infecţiilor streptococice. Concentraţii majore de hialuronidaza în urină serveşte în calitate de test diagnostic în cancerul vezicii urinare.

Se disting următoarele preparate ale hialuronidazei:

1) monocomponente - hialuronidaza (Lidaza[R], Lidaza-imBio[R], Ronidaza[R], Actinoghial[R], Hyason[R] etc.);
2) imobilizate - hialuronidaza imobilizată;
3) combinate - Longhidaza[R] (hialuronidaza+polioxidoniu), Lasonil[R] (hialuronidaza + heparionoid);
4) recombinate - hialuronidaza umană recombinată.

Hialuronidaza, este prezentă în matricea interstiţială a ţesutului conjunctiv şi în lichidele biologice, îndeosebi în testicul, splină, plasmă, lichidul sinovial, rinichi, ficat, macrofage, corp ciliar şi iris. Hialuronidaza se conţine în complexele celulare şi secretele spermatozoizilor, agenţilor patogeni, veninul şerpilor şi insectelor, secretul lipitorilor.

Hialuronidaza reprezintă enzima care catalizează depolimerizarea acidului hialuronic şi altor polizaharide (condroitin, condroitin-4 sulfat, condroitin-6 sulfat) ce conţin grupele amino, aceto, sulfatate şi carboxilice, prezente în ţesutul interstiţial şi membranele celulare. Glucozaminoglicanele, depolimerizate sub acţiunea hialuronidazei, îşi pierd proprietăţile: vâscozitatea; capacitatea de a cupla apa, ionii metalelor; formarea de proteine colagenice în fibre. Ca rezultat se măreşte permeabilitatea membranelor şi barierelor biologice cu trecerea lichidului în spaţiile interstiţiale, creşte elasticitatea ţesutului conjunctiv, amplituda mişcărilor în articulaţii, precum şi se reduce formarea şi progresarea contracturilor, proceselor adezive. Enzima, prin acţiunea sa de scădere a vâscozităţii mediilor bogate în acid hialuronic, intervine în numeroase procese biologice şi fiziologice din organism, inclusiv în modificările determinate în lizozomi şi matricea extracelulară în timpul multiplicării normale şi tumorale a celulelor. Enzima facilitează migrarea celulară, iar cea eliberată de spermatozoizi este un factor esenţial în fecundarea ovulului. De asemenea, reprezintă unul din factorii activi din venin, iar secretată de unele bacterii favorizează propagarea în organism a unor germeni patogeni.

Hialuronidaza, cunoscută şi sub denumirile de Lidaza[R], Ronidaza[R] etc., este greu solubilă în apă şi posedă o activitate mică (64 UA), se supune denaturării, acţiunii inhibitorilor enzimelor şi conţine un şir de impurităţi, ce limitează utilizarea clinică. Intru rezolvarea acestor dezavantaje s-a obţinut un derivat ce conţine hialuronidaza pe bază de manitol sau obţinearea enzimei din bacterii. Ultimele, însă, sunt mai toxice ca cele obţinute din ţesuturile animalelor, scindează doar acidul hialuronic,

dar nu influențează asupra condroitinului, condroitin sulfatului și glucozaminoglicanilor țesutului conjunctiv, ce limitează eficacitatea.

Hialuronidaza imobilizată, obținută printr-o metodă de nanotehnologie, a manifestat un efect hepatoprotector important la animalele cu hepatita toxică, indusă prin tetraclorura de carbon. Preparatul a determinat un efect anticolestatic, antiinflamator și antisclerotic. Efectul a fost însoțit de stimularea precursorilor multipotenți ai măduvei osoase, mobilizarea lor în sângele periferic și migrarea acestor celule în organele-țintă cu creșterea numărului celulelor parenchimatoase în ficat.

Hialuronidaza umană recombinată, obținută prin ingineria genetică, a fost aprobată în SUA în calitate de adjuvant ce crește absorbția și distribuția altor remedii injectabile (insulina, morfina, anestezice locale etc.).

Indicațiile. Preparatele hialuronidazei se indică la copii peste 12 ani și adulți în tratamentul complex al maladiilor determinate de hiperplazia țesutului conjunctiv în:

- pulmonologie (pneumofibroză, tuberculoză, alveolită, tuberculomă);
- urologie și ginecologie (cistita interstițială cronică, procese aderențiale în bazinul mic, procesele cronice ale endometriului etc.);
- ortopedie, chirurgie, cosmetologie (cheloizi după piodermii, traume, combustii, intervenții chirurgicale; plăgi cu regenerare lentă; contracturi ale articulațiilor, artrite; hematoame; procese aderențiale);
- dermatologie (sclerodermia limitantă de diferită localizare, cheloizi);
- oftalmologie (regenerarea fină a corneei, hemoragiile în corpul vitros, cataracta, retinopatii);
- pentru creșterea biodisponibilității preparatelor medicamentoase și diagnostice.

Reacțiile adverse. Printre reacțiile adverse se pot menționa: dureri, hiperemie și edem în locul administrării (atenuează pe parcursul a 48-72 de ore), reacții alergice, inclusiv anafilactice, rareori fibrilație ventriculară.

Contraindicațiile. Hialuronidaza este contraindicată în: tumori maligne, tuberculoză, boli infecțioase și inflamatoare acute, hemoragii recente (pulmonare, în corpul vitros), utilizarea concomitentă cu estrogenii, hipersensibilitate la preparat. Utilizarea în timpul gravidității și lactației este admisă numai în cazul în care efectul pozitiv depășește riscul pentru făt și copil.

Longhidaza reprezintă un conjugat dintre hialuronidaza obținută din testicolele de bovină și polioxidoniul, care este o matrice cu masă moleculară mare ce posedă activitate biologică. Exercită acțiune imunomodulatoare, de detoxifiere, antioxidantă. Datorită prezenței polioxidoniului, exercită efect antiinflamator prin reglarea sintezei mediatorilor inflamației și crește rezistența la infecții cu intensificarea răspunsului imun celular. Avantajele longhidazei față de hialuronidază sunt: activitate mai mare, impuritățile proteice mai mici, regimul optim de dozare (5-7 injecții față de 15-20 ale hialuronidazei propriu-zise).

Lasonilul reprezintă o combinație dintre heparinoid și hialuronidaza utilizată în leziunile nedeschise cauzate de accidente sau activități sportive, precum: entorse, contuzii, hematoame, edeme ale articulațiilor, cicatrice, hemoroizi, flebite și/sau

tromboflebite, tromboze superficiale, varice sau ulcer varicos. Hialuronidaza contribuie la creşterea permeabilităţii dermei cu difuziunea heparinoidului prin piele cu penetrarea în ţesuturile adiacente şi sânge cu manifestarea proprietăţilor anticoagulante.

Citocromul C este o enzimă, care participă în procesele de respiraţie tisulară. Fierul, din componenţa enzimei, trece reversibil din formă oxidată în redusă. Din aceste considerente, preparatul intensifică procesele oxidative. Citocromul C se referă la preparatele antihipoxice.

Indicaţii. Pentru ameliorarea respiraţiei tisulare în asfixia nou-născuţilor, stări astmatice, pneumonie cronică, insuficienţă cardiacă, cardiopatie ischemică, hepatite, intoxicaţii şi alte stări patologice, însoţite de dereglarea proceselor oxidative în organism. Citocromul C se utilizează în afectările purulento-inflamatorii ale ţesuturilor moi ale regiunii maxilofaciale, provocate, mai ales, de infecţia anaerobă.

Iruxol^R^. Preparat complex, care conţine enzima clostridil-peptidaza A şi antibioticul cloramfenicol, care contribuie la curăţarea enzimatică a plăgii, creşterea ţesutului de granulaţie.

Indicaţii. Se utilizează în afectările erozivo-ulceroase a mucoasei bucale de etiologie infecţioasă, maladiile inflamatorii ale parodontului, mai ales cu fenomene de abscedare şi pioree din pungile parodontale, bolile pioinflamatorii ale regiunii maxilofaciale (osteomielită, abces, flegmon, alveolită etc.).

Se utilizează topic sub formă de unguent.

Reacţii adverse. Sunt posibile senzaţie de arsură, durere în zona aplicării, care trec de sine stătător.

Contraindicaţii. Intoleranţa individuală la cloramfenicol.

Inhibitori enzimatici

Inhibitorii enzimatici sunt substanţele medicamentoase, utilizate în scopul inhibării activităţii enzimelor.

Clasificarea preparatelor utilizate ca inhibitori enzimatici

- **Inhibitorii enzimelor proteolitice**: aprotinină (Contrical^R^, Gordox^R^, Trasilol^R^).
- **Inhibitorii fibrinolizei**: acidul aminocaproic, acidul aminobenzoic, acidul tranexamic, aprotinina.
- **Inhibitorii enzimelor din diferite grupe**:
  - Anticolinesterazicele (neostigmină, piridostigmină etc.);
  - Inhibitorii MAO (fenelzină, tranilcipromină etc.)
  - Inhibitorii carboanhidrazei (acetazolamidă);
  - Inhibitorii xantinoxidazei (allopurinol);
  - Inhibitorii nitroxidsintetazei (aminoguanidine, izoturon etc.);
  - Inhibitorii acetaldehiddehidrogenazei (disulfiram);
  - Inhibitorii enzimei de conversie (captopril etc.);
  - Inhibitorii neselectivi ai fosfodiesterazei (papaverină etc.);
  - Inhibitorii selectivi ai fosfodiesterazei-5 (sildenafil);

– Inhibitorii neselectivi ai ciclooxigenazelor (COX1 si COX 2) (diclofenac, indometacină etc.);
– Inhibitorii selectivi de ciclooxigenază (COX2) (rofecoxib, nimensulid).

Aprotinina este o substanţă de origine polipeptidică, care este capabilă să inhibe activitatea tripsinei, chimotripsinei, calicreinei, plasminei şi altor proteaze, legându-se de lizina centrului activ al enzimelor proteolitice.

Indicaţii. Pancreatită acută şi cronică, profilaxia autolizei enzimatice a pancreasului în timpul operaţiilor pe pancreas sau organele adiacente; hiperfibrinoliza, parotita postoperatorie acută; şocul sever de diversă geneză; edemul angioneurotic; leziunile tisulare extinse şi profunde.

Reacţii adverse. Reacţii alergice. La bolnavii cu bypas coronarian sunt posibile fibrilaţie atrială, infarct miocardic, insuficienţă cardiacă, hipotensiune, tahicardie ventriculară, fibrilaţie ventriculară ş.a.

Contraindicaţii. Hipersensibilitate la preparat, coagulopatia intravasculară diseminată.

În practica stomatologică aprotinina se utilizează în tratamentul proceselor inflamatorii ale mucoasei bucale în regiunea maxilofacială, afectărilor purulento-inflamatorii ale ţesutului osos, întrucât diminuează activitatea enzimelor proteolitice şi reduce procesele de alteraţie (tab. 58).

Tabelul 58

Preparate enzimatice şi antienzimatice

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Pancreatină Pancreatinum	Comprimate, 0,5 g.	Peroral, câte 0,5-1 g.
2.	Festal[R] Festal	Drajeuri nr. 50.	Peroral, câte 1-2-3 drajeuri în timpul sau imediat după luarea mesei
3.	Tripsină Trypsinum	Fiole, 0,005, 0,01 g. Flacoane, 0,005, 0,01 g (se dizolvă înainte de administrare).	Inhalator şi intramuscular, câte 0,005-0,01 g.
4.	Hialuronidaza Hyaluronidasum	Flacoane, 0,1 g (64 UA).	Pentru administrarea sub ţesutul cicatriceal dizolvând preventiv cu 2 ml soluţie 0,5% procaină.
5.	Aprotinina Aprotininum	Flacoane, 10000, 30000, 50000 UA (se dizolvă înainte de administrare).	Intravenos, câte 10000-20000 UA (se administrează lent).
6.	Iruxol[R] Iruxol	Unguent, câte 10,0, 30,0, 50,0 şi 100,0 g.	Local (pe plagă), o dată sau de 2 ori pe zi.

Capitolul XII. MEDICAMENTELE CE CONTRIBUIE LA STIMULAREA REGENERĂRII

Stimulatoarele regenerării sunt remedii care sporesc viteza și intensitatea proceselor de restabilire în organism. Ele pe larg se utilizează în practica stomatologică în tratamentul bolilor mucoasei bucale, buzelor, parodontului și maxilarelor. Aceste substanțe medicamentoase activează procesele necesare pentru creșterea, divizarea și regenerarea celulelor, amplifică biosinteza bazelor purinice și pirimidinice, acizilor nucleici, proteinelor structurale și enzimatice, fosfolipidelor, stimulează replicarea ADN. Cu acest scop pot fi utilizate diferite grupe de stimulatoare ale regenerării.

Restabilirea funcției organului după diverse alterări, procese distrofice, boli cauzate de infecții, suprasolicitări, intoxicare, hipoxie și alte acțiuni traumatizante, obligatoriu evoluează până la stadiul de regenerare reparativă, care precedează însănătoșirea funcțională și anatomică. În procesul regenerării focarele necrotice se substituie cu țesut specific sau conjunctiv, se restabilesc elementele structurale și funcționale alterate, celulele viabile (proteinele contractile, membranele celulare, mitocondriile lizozomale, rețeaua endoplasmatică etc.). Pentru stimularea acestui tip de regenerare este necesar, în primul rând, a distruge agentul care lezează, a înlătura țesuturile neviabile și a ține cont de alți factori, care inhibă regenerarea (stresul, inflamația, infecția, protezele care supraîncarcă sistemul dento-maxilar, hipovitaminoza, dereglările circulației organelor și țesuturilor etc.). Stimulatoarele regenerării sunt destinate pentru creșterea tempoului, plenitudinii și calității proceselor de restabilire, pentru accelerarea reabilitării organismului.

Concomitent cu regenerarea reparativă în stări patologice, în organism are loc permanent procesul de regenerare fiziologică – substituirea elementelor cu vitalitate scurtă uzate: elementele figurate sanguine, mucoasele tractului gastrointestinal, epiteliul protector, pielea etc. Acest proces poate fi dereglat sub influența substanțelor toxice, radiației, unui șir de medicamente (antitumorale, imunodepresante, corticosteroizi, acid acetilsalicilic, fenilbutazonă, unele antibiotice etc.).

În aceste cazuri, de asemenea, sunt indicate stimulatoarele regenerării. Pentru înfăptuirea regenerării fiziologice este necesar de a stimula divizarea (multiplicarea) celulară și biosinteza purinelor și pirimidinelor, acizilor nucleici, proteinelor enzimatice și structurale, fosfolipidelor formate din componentele alimentelor (aminoacizi, monozaharide, acizi grași esențiali, vitamine, microelemente etc.). În nutriția insuficientă se dereglează procesele trofice tisulare, apare deficitul de energie, necesară pentru procesele biosintetice. În aceste cazuri la pacienți evoluează un oarecare proces patologic, care deseori se manifestă în regiunea maxilofacială. De exemplu, unul din primele simptome a hipovitaminozei vitaminelor hidrosolubile este inflamația mucoasei bucale (glosite, cheilite, stomatite etc.).

Această grupă de preparate este larg folosită de medicii stomatologi în tratamentul bolilor mucoasei bucale, parodontului şi sistemului maxilofacial.

La baza reglării farmacologice a procesului de regenerare se află stimularea sintezei proteice şi activarea mecanismelor de protecţie, care asigură funcţionarea organismului integru.

Pentru stimularea proceselor de regenerare pot fi utilizate diverse grupe de substanţe medicamentoase:

1. Preparatele vitaminice, mai ales, a metabolismului plastic – acidul folic, vitaminele A, B_1, B_2, B_6, B_{12}, C, E, K, PP, U.
2. Preparatele enzimatice: enzimele proteolitice, lizocimul.
3. Stimulatoarele biogene: extractul de aloe, FIBS, corpul vitros, peloidistilatul, propolisul, gumizolul, peloidina etc.
4. Preparatele anabolizante:
   a) steroidiene – nandrolonă, metandrostenolon, metilandrostendiol etc.;
   b) nesteroidiene – inozină, orotat de potasiu, pentoxil, nucleinat de sodiu.
5. Stimulatoarele nespecifice ale regenerării de provenienţă vegetală şi animală: ulei de cătină albă, ulei de măceş, suc de kalanchoe, ulei din seminţe de struguri (Regesan)[R], insadol, carbenoxolonă, carotolină, linetol, maraslavină, plasmol, polimінerol, solcoseril, actovegină, biosed, glucozamină, honsurid etc.
6. Imunostimulatoarele: levamisol, timalină, T-activină, prodigiozan, pirogenal, ribomunil etc.
7. Alte preparate: Acemină[R], Galascorbină[R], Vinisol[R], Livian[R], Spedian[R], Olasol[R], Popiminerol[R].

Influenţa preparatelor vitaminice şi enzimatice asupra proceselor regenerative este descrisă în capitolele respective („Vitaminele", „Enzimele şi antienzimele").

Amplifică procesele de regeneraţie aşa-numitele **stimulatoare biogene**. La acestea se referă preparatele de provenienţă vegetală sau animală (**extract de aloe, FiBS sau biostimulatorul Filatov, peloidină, gumizol** etc.), care conţin substanţe, de regulă, de natură neidentificată, care manifestă acţiune stimulatoare nespecifică asupra organismului, îmbunătăţesc procesele metabolice, activează regenerarea reparativă, sporesc protecţia imună, posedă acţiune tonizantă generală. Mecanismul de acţiune a stimulatoarelor biogene este studiat puţin.

Actualmente **stimulatoarele biogene** în practica stomatologică se utilizează în terapia complexă a parodontozei şi diferitelor boli aftoase, ulcero-necrotice, gingivită, fisuri cronice ale buzelor, artrită, nevralgie a mucoasei bucale. Extractul din aloe şi FiBS se foloseşte parenteral în tratamentul parodontopatiilor.

Un biostimulator poate fi considerat şi **propolisul**. Preparatul stimulează procesele regenerative, manifestă acţiune antiinflamatoare şi antimicrobiană, produce anestezie locală. Sub formă de soluţie alcoolică şi unguent se foloseşte în tratamentul parodontopatiilor, pentru anestezie în bolile ulcero-necrotice ale mucoasei bucale (aplicarea soluţiei alcoolice de 4%).

Efecte adverse: posibile reacţii alergice, hiperemie la locul administrării.

Contraindicaţiile biostimulatoarelor: stări acute cu febră, insuficienţă cardiacă

severă, ateroscleroză pronunțată, hipertensiune arterială, forme active de tuberculoză pulmonară, nefroscleroză, dereglări acute ale digestiei, ciroză hepatică, tumori maligne, forma gravă de tireotoxicoză, epilepsie, schizofrenie, psihoză maniacală depresivă.

Corpul vitros, stimulator biogen din corpul vitros al ochilor de bovine, manifestă acțiune analgezică, contribuie la resorbția cicatricelor, stimulează osteogeneza reparativă. Ameliorează starea generală, somnul, pofta de mâncare, mărește tonusul general al organismului. Ramolifică chelvidele, atenuează durerea.

Indicații: bolile parodontale cronice, însoțite de fenomene destructive, parestezii ale cavității bucale, de hiperestezie a țesuturilor dentare dure; în calitate de remediu analgezic în nevralgia nervului trigemen; pentru ramolirea și resorbția țesutului cicatrizant; cicatrice după arsuri, postchirurgicale, cheloide și altele, contracturile articulațiilor; radiculitele. Stimulează formarea calosului osos.

Mod de utilizare: se administrează câte 2 ml subcutan. Durata curei în nevralgii alcătuiește 8-10 zile; în tratamentul bolilor parodontale și modificărilor cicatrizante – 20-25 de zile.

Contraindicații: boli infecțioase, procese inflamatorii acute, cașexie, nefrită, ciroză hepatică, insuficiență cardiacă, tumori maligne.

FiBS[R] – preparatul conține distilat din peloze (nămoluri terapeutice) de liman, cumarină și acid cinamic. Distilatul conține acizi huminici care stimulează activitatea macrofagelor, favorizează procesele reparative ale țesutului conjunctiv, manifestă acțiune antiinflamatoare, crește tonusul parasimpatic, numărul limfocitelor în sângele circulant, scade hipercalcemia și tensiunea arterială. În ansamblu preparatul stimulează metabolismul, funcțiile organismului, procesele regeneratoare.

Indicații: blefarită, conjunctivită, cheratită, corioretinită, opacitatea cristalinului, retinită pigmentică, atrofia nervului optic; artritele, mialgiile, radiculita; ulcerul gastric și duodenal, ulcerele trofice ale pielii; afecțiunile inflamatorii ginecologice; ***în stomatologie*** – procesele inflamatorii și distrofice trenante în țesutul parodontului pe fondal de imunitate scăzută.

Mod de utilizare: adulților câte 1 ml subcutan o dată pe zi timp de 30-35 de zile. În stomatologie se mai poate utiliza sub mucoasă în plica de trecere.

Efecte adverse: erupții cutanate, febră.

Contraindicații: afecțiunile cardiovasculare severe, hipertensiunea arterială, sarcina, în special în ultima ei jumătate, afecțiunile gastrointestinale acute, nefrozonefrite; contraindicații absolute sunt tumorile maligne, dereglările hormonale, reacțiile alergice.

Prodigiozanul – substanță de natură polizaharidică, separată din *Bact. prodigiosum*, stimulează rezistența nespecifică a organismului, fagocitoza, diminuează componenta exudativă a inflamației, contribuie la regenerarea țesuturilor, majorează activitatea antibioticelor și altor substanțe chimioterapice. În stomatologie se poate utiliza pentru înlăturarea edemului tisular în regiunea maxilofacială, în tratamentul stomatitei aftoase recidivante și parodontozei. Uneori după utilizarea lui poate avea loc hipertermie de scurtă durată.

Anabolizantele steroidiene se utilizează pe larg în practica medicală în ca-

şexie postoperatorie, infecţii grave, infarct miocardic, reţinerea creşterii la copii, consolidarea lentă a fracturilor etc.

În practica stomatologică anabolizantele steroidiene se utilizează pentru accelerarea formării calosului osos, în terapia complexă a maladiilor parodontului pe fondal de patologie neuroendocrină, în subnutriţie, pierderea de proteină, fracturile maxilarelor la bătrâni sau caşectizaţi, osteomielite.

Efecte adverse: retenţie de apă şi sodiu, hepatotoxicitate; virilism (la femei – dismenoree şi amenoree, hirsutism, înăsprirea vocii; la bărbaţi în perioada prepubertată – acnee, creşterea penisului, formarea semnelor sexuale secundare); ginecomastie, dureri în sâni, hipertrofie sau carcinom de prostată (la bărbaţi în perioada postpubertată); miros neplăcut din gură, greaţă, vomă, disfuncţia ficatului; progresarea aterosclerozei, reacţii alergice.

Contraindicaţii: hipersensibilitate; cancerul prostatei, prostatită acută şi cronică; cancerul glandei mamare; graviditate, perioada alăptării; hepatite acute; nefroză, glomerulonefrită; hipercalciemie.

La **anabolizantele nesteroidiene** se referă preparatele, care sunt predecesorii bazelor purinice şi pirimidinice, sau produse ale hidrolizei parţiale ale acizilor nucleici. Spre deosebire de anabolizantele steroidiene, nu posedă activitate hormonală şi sunt puţin toxice. Ele participă în procesele de sinteză proteică, stimulând biosinteza acizilor nucleici (activarea de substrat).

Îmbunătăţind procesele metabolice, ele accelerează multiplicarea şi creşterea celulelor, restabilirea masei şi funcţiei organelor şi ţesuturilor alterate, activează leucopoieza, sporeşte activitatea leucocitară. Acţionând asupra B-limfocitelor, pirimidinele sporesc activitatea enzimelor ciclului Krebs, stimulează transformarea lor în celule plasmatice, care produc imunoglobulinele, contribuie la formarea anticorpilor, lizocimului, complementului, properdinei, interferonilor, cresc capacitatea absorbantă a neutrofilelor şi macrofagilor, influenţează asupra activităţii imune ale organismului, manifestă acţiune antiinflamatoare.

Aceste preparate practic sunt lipsite de activitate androgenă. La utilizarea lor se activează procesele reparative în epiteliu, ţesuturile osos şi muscular. Ele accelerează regenerarea plăgilor, ulcerelor, micşorează volumul ţesutului adipos, măresc masa muşchilor scheletici, contribuie la reţinerea calciului în oase, accelerează formarea calosului osos.

Stimulatoarele nespecifice ale regenerării de provenienţă vegetală şi animală.

Preparatele deproteinizate (solcoserilul şi actovegina), obţinute din sângele bovinelor, sunt stimulatoare active ale regenerării. Ele se utilizează local sub formă de unguente, gel sau gelatină, pentru îmbunătăţirea proceselor metabolice şi accelerarea regenerării în procesele ulcero-necrotice, combustii, traume.

În practica stomatologică solcoserilul şi actovegina se indică în stomatita ulcero-necrotică, gingivită, parodontită, combustii, ulcere trofice şi de decubit a mucoasei bucale. Pentru îmbunătăţirea troficii şi accelerarea proceselor regenerative tisulare după ictus, infarct aceste preparate se administrează intravenos.

Solcoserilul reprezintă din punct de vedere chimic şi biologic hemodializat

neantigenic deproteinizat din sângele viţeilor de lapte sănătoşi. Conţine un spectru larg de substanţe naturale micromoleculare (glicopeptide, nucleozide, nucleotide, aminoacizi, oligopeptide, microelemente esenţiale, electroliţi şi produse intermediare ale metabolismului glucidic şi lipidic). Este un activator al metabolismului tisular. Preparatul creşte asimilarea oxigenului de către celule, mai ales, în condiţiile hipoxiei, normalizează metabolismul, stimulează transportul glucozei, sinteza ATP, accelerând regenerarea celulelor şi ţesuturilor şi creând condiţii pentru sinteza colagenului şi creşterea ţesutului de granulaţie. Afară de aceasta, preparatul stimulează angiogeneza, contribuind la revascularea ţesuturilor ischemizate, accelerează reepitelizarea şi închiderea plăgii. Solcoserilul, de asemenea, manifestă efect membranostabilizant şi citoprotector. Concomitent, în pasta Solcoseril-dental se conţine anestezicul polidocanol care rapid aboleşte durerea. Pasta posedă proprietăţi adezive faţă de mucoasa bucală, formând pe ea o peliculă protectoare.

Indicaţii: sub formă de pastă adezivă solcoserilul se utilizează în bolile inflamatorii ale mucoasei bucale: stomatite (inclusiv aftoasă), gingivite, parodontite, cheilite (inclusiv zăbăluţă – angulită, stomatită angulară), herpes simplu, decubitusuri de la proteze dentare, periconarită, de asemenea, după înlăturarea depunerilor dentare, chiuretaj, extracţie dentară. Sub formă de gel preparatul se utilizează pentru tratamentul primar al tuturor tipurilor de afectări ulceroase (ulcere varicoase, ulcere actinice, decubituri), arsuri, ulcere trofice. Pentru tratamentul afectărilor uscate ale pielii, după formarea granulaţilor proaspete, preparatul sub formă de unguent se utilizează pentru atingerea epitelizării complete. Soluţia injectabilă de solcoseril se utilizează pentru tratamentul endarteritei obliterante, insuficienţei venoase cronice cu afectări trofice, combustiilor grave, pentru accelerarea regenerării plăgilor care dificil se supun altui tratament.

Mod de utilizare: soluţia pentru infuzii se utilizează zilnic sau de câteva ori pe săptămână cu viteza 20-40 picături pe minut pe parcursul a 10-14 zile. Soluţia injectabilă se administrează zilnic în endarterita obliterantă, când este dereglată cicatrizarea plăgilor câte 5-10 ml intravenos sau intraarterial. Unguentul şi gelul se aplică într-un strat subţire pe suprafaţa afectată de 2-3 ori pe zi. Epiteliul proaspăt format la marginile plăgii se prelucrează cu unguent care conţine solcoseril. La necesitate tratamentul se efectuează în asociere cu antibiotice. Pasta dentară adezivă în afectările mucoasei bucale se utilizează de 3-5 ori pe zi, după mese şi înaintea somnului. Prealabil porţiunea afectată se usucă cu un tampon de vată sau tifon, apoi într-un strat subţire se aplică pasta repartizând-o şi umectând-o cu vârful degetului, înmuiat în apă. Pe contul proprietăţilor adezive pasta se păstrează pe porţiunea afectată timp de 3-5 ore, accelerează procesul de regenerare aproximativ cu 30%, imediat după aplicare înlătură senzaţia de durere.

Reacţii adverse: sunt posibile reacţii alergice, usturime neînsemnată. În cazuri rare se modifică senzaţiile gustative şi colorarea dinţilor.

Contraindicaţii: hipersensibilitate la componentele preparatului. Cu precauţie se utilizează în timpul gravidităţii.

Interacţiuni cu alte medicamente: soluţia cu solcoseril nu se va amesteca cu alte medicamente, afară de soluţia izotonică cu clorură sodică.

Formele farmaceutice: comprimate câte 0,2 g; soluție pentru injecție (2,5, 10 ml), care conține în 1 ml – 0,0425 g de preparat, soluție pentru infuzii (250 ml), care conține în 1 ml – 0,00425 (0,0085) g; unguent în tub, 20 g (în 1 g se conține 0,00415 g substanță activă). Pasta adezivă Solcoseril-dental pentru uz topic în stomatologie, 5 g în tub (în 1 g se conține 0,002125 g substanță activă și 0,01 anesteticul polidocanol).

Biosed – extract din planta *Sedum maximum L.* Sporește procesele metabolice și regenerative, manifestă acțiune tonizantă generală și antiinflamatoare.

Indicații: terapia complexă a bolilor parodontale inflamatorii și distrofice.

Mod de utilizare: se administrează sub mucoasă în regiunea plicei de trecere, subcutan sau intramuscular. Adulților câte 1-2 ml (până la 3-4 ml) zilnic. Cura de tratament – 20-30 injecții.

Efecte adverse: posibile hiperemie, reacții alergice în locul injectării.

Glucozamina este substanța care se folosește în organism la sinteza substanței de bază a cartilajului – proteoglicanilor și acidului hialuronic din lichidul sinovial. Preparatul completează deficitul endogen de glucozamină, stimulează biosinteza proteoglicanilor, inițiază procesul de fixare a sulfului în sinteza acidului condroitinsulfuric, sporește depozitarea calciului în țesutul osos, contribuie la restabilirea cartilajelor afectate.

Indicații: osteoartrită temporo-mandibulară primară și secundară.

Mod de utilizare: se administrează intern o dată pe zi. Cura de tratament – 6 săptămâni.

Contraindicații: intoleranță individuală, fenilketonurie.

Efecte adverse: rar – tulburări dispeptice, meteorism, diaree, constipație.

Plasmol – preparat din sângele uman, posedă proprietăți biostimulatoare și analgezice.

Indicații: modificări distrofice în țesutul parodontal, nevralgii, nevrite însoțite de durere, procese inflamatorii cronice în regiunea maxilofacială.

Mod de utilizare: se administrează subcutan câte 1 ml în fiecare zi sau peste o zi. Cura de tratament – 10 injecții.

Contraindicații: insuficiență cardiacă decompensată, nefrită, endocardită, procese inflamatorii acute. Nu se permite efectuarea concomitentă a fizioprocedurilor.

Suc de kalanchoe posedă acțiune antiinflamatoare, contribuie la curățarea plăgilor de țesutul necrotizat, stimulează cicatrizarea plăgilor.

Indicații: reacții inflamatorii active în țesutul parodontului, afectări ulceroase ale mucoasei bucale de origine bacteriană, plăgi infectate, lezări termice și mecanice ale mucoasei bucale și buzelor.

Mod de utilizare: se administrează local sub formă de aplicații a preparatului încălzit până la 37°C pe regiunea afectată pe 10-15 min de 3-4 ori pe zi. Cura de tratament – 15 zile.

Ulei de măceș (*oleum Rosae*) conține acizi grași saturați și nesaturați, carotinoizi, tocoferoli. Manifestă acțiune antiinflamatoare grație efectului antioxidant, contribuie la regenerarea țesuturilor.

Indicații: se utilizează în afectările descuamative, erozivo-ulceroase ale mucoasei bucale, discheratoze.

Mod de utilizare: se administrează topic sub formă de aplicații pe mucoasă de 1-2 ori pe zi. Se utilizează, de asemenea, ca bază pentru pansamentele gingivale. În hipovitaminosa A se administrează intern câte 1 linguriță de 2 ori pe zi.

Uleiul din semințe de struguri (Regesan[R]) reprezintă un lichid dens de culoare verde închis ce conține 80% acizi grași nesaturați, tocoferoli și proantocianide. Manifestă efect citoprotector și regenerator prin intermediul principiilor active (acizilor grași nesaturați), predecesori ai prostaglandinelor.

Indicații. Se utilizează ca remediu citoprotector și regenerator în afecțiunile însoțite de deteriorarea pielii și mucoaselor, în traume, combustii, ulcere trofice; în unele afecțiuni gastrointestinale (esofagite erozive, ulcere gastroduodenale, colite cronice); unele patologii chirurgicale (hemoroizi, osteomielite, hemangioame); tratamentul topic al plăgilor, la sugari în tratamentul intertrigoului.

Carbenoxolona (Bioral[R]) se obține din lemn dulce. Este destinat pentru tratamentul topic al stomatitelor, stimulează producerea mucusului ce posedă proprietăți protectoare.

Indicații: inflamația mucoasei bucale fără simptome de infectare.

Mod de utilizare: gelul se aplică pe porțiunile afectate după mese. Cura de tratament – 3 săptămâni.

Efecte adverse: uneori reacții alergice.

Contraindicații: hipersensibilitate la preparat. Proces infecțios în cavitatea bucală.

Forma farmaceutică: gel în tub câte 15 g (în 1 g de gel – 0,02 g carbenoxolonă de sodiu).

Carotolina (carotolinum), preparat ce reprezintă extract uleios de carotinoizi din fructe de măceș.

Indicații: vezi ulei de măceș.

Forma farmaceutică: flacoane a câte 100 ml.

Maraslavina se determină în componența preparatului care reprezintă extract dintr-un șir de plante medicinale (pelin, cimbru, piper negru ș.a.), ce conțin substanțe biologic active. Manifestă acțiune antibacteriană, antiinflamatoare, astringentă.

Indicații: parodontite.

Mod de utilizare: soluția se administrează local sub formă de gargarizări (clătiri) și aplicații în pungile parodontale. Meșele din vată, înmuiate cu preparat, se aplică pentru 5-6 minute pe gingie și în pungile gingivodentare. Procedura se repetă de 5-6 ori pentru fiecare la o ședință, ultimul tampon se lasă până la apariția senzațiilor de arsură.

Efecte adverse: este posibilă hipertermia corporală neînsemnată.

Forma farmaceutică: flacoane a câte 100 ml.

Ulei de cătină albă (*oleum Hippopheae*) conține amestec de carotină și carotinoizi, tocoferoli și gliceridele acizilor oleinic, linoleinic, palmitinic, stearinic. Contribuie la regenerarea tisulară.

Indicații: administrarea în afectările descuamative, erozivo-ulceroase ale mucoasei bucale, discheratoze, afectări induse de radiație ale pielii și mucoaselor în regiunea maxilofacială.

Mod de utilizare: în stomatologie se utilizează local. Uleiul se aplică pe suprafețele afectate după prelucrarea prealabilă și înlăturarea maselor necrotice. Prelucrarea se repetă de 2-3 ori pe zi.

Acemina[R] reprezintă sarea de sodiu a acidului ε-aminocaproic, care accelerează epurarea maselor necrotice, reduce exsudația și stimulează regenerarea țesuturilor.

Indicații. În stomatologie se utilizează în tratamentul ulcerelor trofice cu regenerare lentă, afecțiuni ulcero-necrotice ale mucoasei cavității bucale. Se aplică pe suprafața leziunilor 1-2 ori pe zi, timp de 10-30 zile.

Galascorbina[R] este un preparat combinat ce conține acizii ascorbic și galic. Manifestă efectele vitaminei C și acțiunea astringentă a galatului de sodiu. Se utilizează în gingivite, periodontite și stomatite.

Vinisol[R] conține linetol, vinilină, citral și se indică în tratamentul ulcerelor trofice, afecțiunilor actinice, chimice și alte leziuni ulcero-necrotice în cavitatea bucală. Se livrează sub formă de aerosol.

Livian[R] este un compus ce conține linetol, untură de pește, tocoferol acetat, benzocaină, ulei de floarea soarelui și levănțică, alcool etilic 95%. Se aplică în afecțiunile mucoasei cavității bucale.

Spedian[R] este un liniment ce conține tetracaină, benzocaină și ulei de spermacet. Se utilizează prin aplicrea de 3-5 ori pe zi pe suprafețele lezate.

Olasol[R] (olasolum) este un preparat combinat care conține ulei de cătină albă, cloramfenicol, anestezină, acid boric.

Indicații: se utilizează pentru accelerarea regenerării proceselor inflamatorii torpide, tratamentul stomatitelor erozive și ulceroase de natură bacteriană, lezărilor traumatice ale mucoasei bucale.

Mod de utilizare: aerosolul se aplică pe suprafața lezată pe 3-4 secunde după curățirea prealabilă a plăgii de masele necrotice, zilnic sau peste 1 zi. În tratamentul afectărilor traumatice ale mucoasei bucale irigarea se repetă de 2-3 ori pe zi. Durata tratamentului - nu mai puțin de 5-7 zile.

Contraindicații: intoleranța față de componentele preparatului.

Forma farmaceutică: aerosol în balon câte 60 și 120 ml.

Popiminerol[R] reprezintă soluție standardizată a leșiei din lacul Pomor (Bulgaria), care conține macro-microelemente, substanțe coloidale importante pentru organismul uman. Manifestă acțiune antiinflamatoare, analgezică nesemnificativă, stimulează fagocitoza, regenerarea țesuturilor, micșorează permeabilitatea vasculară.

Indicații: gingivite, parodontite, parodontoză, mai ales, cu hemogenis, gingivostomatite. Se poate utiliza, de asemenea, pentru profilaxia afecțiunilor gingivale (pasta Pomorin).

Metoda de tratament: tratamentul îl efectuează stomatologul. Se utilizează sub forma de gargarisme, tampoane și pansamente pe gingii.

Efecte adverse: sunt posibile reacții alergice.

Contraindicații: hipersensibilitate la preparat.

Se poate utiliza în asociere cu antibiotice, vitamine.

Forma farmaceutică: soluție în flacoane câte 100 ml.

În terapia actuală, pentru regenerarea dentinei se utilizează o serie de substanțe noi cum sunt:

- **BMP_2** (***Bone Morphogenetic Protein***) – stimulează proliferarea și diferențierea celulelor progenitoare de pulpă dentară (pulp progenitor cells).
- **Dexametasonă** – stimulează diferențierea odontoblaștilor din pulpa dentară.
- **Dexodent** – obturează canalele radiculare.
- **Hidroxidul de calciu** – stimulează diferențierea celulară din pulpa dentară și favorizează mineralizarea.

Proteina morfogenetică osoasă 2 sau BMP_2 aparține suprafamiliei TGF-beta a proteinelor. Se localizează pe cromozomul 20 (20p12). Joacă un rol important în dezvoltarea oaselor, cartilajelor, proliferarea și diferențierea celulelor progenitoare de pulpă dentară. Mai este implicat și în diferențierea celulelor cardiace și celulelor epiteliale mezenchimale de tranziție. Dezvoltarea dinților este reglementată prin interacțiuni epiteliale, mezenchimale și semnalizarea lor moleculară reciprocă. Proteina morfogenetică osoasă 2 (BMP_2) este cunoscută ca una dintre inductorii de dezvoltare a dintelui.

Pulpa dentară conține celule stem, care pot prolifera și diferenția în odontoblaste cu formarea ulterioară a dentinei. Odontoblaștii deteriorați pot fi înlocuiți cu populații noi generate de odontoblaști derivați din celule stem din pulpă. După stimularea fiziologică sau în urma unor maladii, cum ar fi carii și proceduri operative, celulele stem din pulpă sunt mobilizate pentru a prolifera și a se diferenția în odontoblaste de morfogeneză care eliberează din matricea dentinei înconjurătoare țesut necesar regenerării pulpare.

Proteinele morfogenetice osoase (BMP) sunt un grup de factori de creștere, de asemenea, cunoscute sub numele de citokine și agenți metabolici.

BMP interacționează cu receptori specifici de pe suprafata celulelor, denumite receptori de proteine morfogenetice osoase (BMPRs). Căile de semnalizare care implică BMP, BMPRs sunt importante în dezvoltarea inimii, sistemului nervos central și cartilajului, precum și dezvoltarea osoasă postnatală. De regulă, dereglarea BMP de semnalizare poate afecta embrionul în dezvoltare.

BMP recombinante umane sunt utilizate în ortopedie și traumatologie: în fuziuni vertebrale, pseudoartroze și în chirurgie orală. BMP_2 provoacă cea mai mare inducție de os comparativ cu orice altă BMP și este larg utilizată în practica implantologică și în chirurgia oro-maxilofacială. BMP pentru uz clinic este obținută cu ajutorul tehnologiei ADN-ului recombinant (BMP uman recombinant; rhBMPs).

Contraindicații: proteinele morfogenetice osoase nu se recomandă a fi utilizate în orice tip de fuziune a coloanei vertebrale. Există studii, că această terapie provoacă umflarea țesuturilor moi, tulburări de deglutiție și influență nefastă asupra aparatului respirator.

Dexametasona stimulează diferențierea odontoblaștilor din pulpa dentară. Are proprietăți antiinflamatorii și imunosupresorii. Aceasta este de 25 de ori mai puternică decât cortizolul în efectul său glucocorticoid, posedând concomitent efect minim mineralocorticoid.

Strategiile de regenerare a pulpei dentare necesită identificarea precursorilor capabili să se diferențieze în celule odontoblaste sau să formeze dentina reparatorie după un proces distructiv. Pericitele au capacitatea de a da naștere la osteoblaste, condrocite și adipocite, fapt care a condus la sugestia că celulele odontoblaste ar putea deriva din aceste celule perivasculare (tab. 59).

În scopul obținerii perspectivelor noi în această ipoteză, s-au investigat efectele dexametasonei, utilizată pentru a induce diferențierea osteogenică in vitro. Pulpa dentară umană conține pericite identificate prin expresia lor de celule fine de actină musculară și morfologia lor specifică. Dexametasona participă la proliferarea celulară, mărind semnificativ numărul de celule fine de actină musculară eficiente pentru pulpa dentară.

Dexametasona stimulează fosfataza alcalină, induce transcrieria, codifică markerul odontoblastic major și sinteza proteinei sialofosforice. Preparatul stimulează numărul de celule care exprimă STRO-1 (un marker al celulelor stem mezenchimale). Datele obținute indică faptul, că glucocorticoizii induc formarea celulelor stem derivate din celulele pulpei dentare, pentru a forma celule odontoblaste. Aceste rezultate oferă noi perspective în elucidarea mecanismelor celulare și moleculare care conduc la dentinogeneza reparatorie.

Alte mecanisme de acțiune:

- Inhibă formarea mediatorilor inflamației – prostaglandinelor, leucotrienelor, histaminei, serotoninei, chininelor.
- Reduce sensibilitatea receptorilor tisulari față de mediatorii inflamației.
- Blochează dilatarea capilarelor, adghezia, migrația leucocitelor (acțiune antiproliferativă). Glucocorticoizii blochează activizarea sistemului complementului, coagulabilității sângelui și sistemului plasmin – fibrinolizină; reduc capacitatea fibroblaștilor de a prolifera (deprimă faza productivă a inflamației).
- Stabilizează membrana lizozomilor și eliminarea enzimelor lizozomale cu activitate proliferativă (suprimă faza alternativă a inflamației).

În practica modernă, dexametasona este utilizată atât ca un material de obturație a canalelor radiculare, cât și în asociere cu alte componente care stimulează remineralizarea țesuturilor ca material de obturație a cavităților carioase profunde (în coafaj direct sau indirect). Mai este utilizată și ca soluție pentru infiltrații locale de sine stătător sau amestecată cu alte preparate, ca lincomicina (antibiotic) și lidocaina (anestezic local) pentru tratamentul unor maladii gingivale, sau chiar tratamentul unor procese inflamatorii în periodonțiu (periodontita cronică apicală), cât și cele marginale cronice.

Dexodent (*Alpha-Beta Dental*®) – produs antiseptic, care nu provoacă iritații și nu se dizolvă, este utilizat pentru obturarea canalelor radiculare. Previne pătrunderea microorganismelor și a toxinelor acestora în țesuturile periapicale, previne apariția și înlătură procesul inflamator în periodonțiul apical, este radioopac etc. Acțiunea antiseptică a pastei durează pe parcursul a câteva ore după aplicare în canalul radicular, cu scopul de a stopa acțiunea bacteriilor restante după extirparea pulpei, fie prin metodă vitală, fie prin metoda devitală. Dexodentul, de asemenea, manifestă efect antiinflamator.

Hidroxidul de calciu stimulează diferențierea celulară din pulpa dentară și favorizează mineralizarea. De asemenea, posedă efect bactericid și bacteriostatic, acționează prin inhibarea acțiunii osteoclastelor prezente în zona de resorbție dentară și favorizează repararea proceselor periapicale.

Distrugerea vieții bacteriene este dependentă de condițiile legate de creșterea și multiplicarea lor, printre care sunt factorii fizico-chimici, precum sunt: temperatura, pH-ul, presiunea osmotică, concentrațiile de oxigen, bioxid de carbon și substratul.

Succesul utilizarii hidroxidului de calciu ca material de obturație a canalelor radiculare, atât provizoriu, cât și permanent, se datorează disocierii chimice în calciu și ioni de hidroxil. Acțiunea lui asupra țesutului și bacteriilor prezente, capacitatea sa de a stimula refacerea țesuturilor prin inducerea mineralizarii confirmă acțiunea biologică a hidroxidului de calciu. Superioritatea sa antibacteriană în comparație cu alte substanțe a fost demonstrată în multiple cercetări din domeniu.

Hidroxidul de calciu are două proprietăți enzimatice: proprietatea inhibării enzimelor bacteriene prin intermediul ionilor hidroxil care acționează asupra membranei citoplasmatice a bacteriilor (efectul antibacterian), precum și activarea enzimelor tisulare, cum ar fi fosfataza alcalină, care exercită o influență sporită asupra procesului de mineralizare.

Hidroxidul de calciu este un agent antibacterian excepțional datorită pH-ului crescut. Sistemele enzimatice esențiale ale bacteriilor se localizează pe membrana citoplasmatică care se implică în ultimele etape de formare a peretelui celular, participă la biosinteza lipidelor, sunt responsabile pentru transportul de electroni și sunt implicate în procesul de fosforilare oxidativă. Formată dintr-un strat dublu fosfolipoproteic, acționează ca o barieră osmotică a substanțelor ionizate și pentru moleculele mari, fiind permeabilă pentru ionii de sodiu și aminoacizi (permeabilitate selectivă). Atunci când este necesar, ele produc proteinaza care hidrolizează proteinele și aminoacizii, deoarece bacteriile sunt în general incapabile să folosească macromolecule.

Enzimele localizate în membrana citoplasmatică se implică la transportul substanțelor în interiorul și exteriorul celulei, prin structurarea peretelui celular și activitatea respiratorie. Enzimele extracelulare acționează asupra carbohidraților, proteinelor și lipidelor care prin intermediul hidrolizei, favorizează digestia.

Prin urmare, sistemele enzimatice ale membranei citoplasmatice au funcții primordiale în metabolismul, creșterea și diviziunea bacteriilor.

Acțiunea biologică a hidroxidului de calciu. Hidroxidul de calciu, în afară de acțiunea sa antibacteriană, mai are capacitatea de a activa enzimele tisulare care favorizează refacerea țesutului prin remineralizare. pH-ul ridicat al hidroxidului de calciu activează fosfataza alcalină. Ultima este o enzimă hidrolitică care acționează prin intermediul eliberării de fosfat anorganic din esterii de fosfat. Această enzimă poate separa esterii fosforici, eliberând ioni de fosfat, care interacționează cu ionii de calciu din sânge, formând fosfatul de calciu în matricea organică. Acest precipitat este unitatea moleculară a hidroxiapatitei.

Hidroxidul de calciu în contact direct cu țesutul conjuctiv generează o zonă de necroză, alterează starea fizico-chimică a substanței intercelulare care prin ruptura

de glicoproteine pare să determine denaturarea proteică. Formarea țesutului remineralizat după contactul hidroxidului de calciu cu țesutul conjunctiv a fost observat la a 7-10-a zi.

Mecanismul de acțiune a hidroxidului de calciu poate fi modificat în prezența dioxidului de carbon (acid slab), care, prin intermediul unor reacții chimice, se transformă în carbonat de calciu. Produsul astfel format este lipsit de proprietăți biologice și bacteriologice datorită epuizării pH-lui.

Avantajele principale:

- acțiune antiseptică și bactericidă;
- coagularea și solubilizarea țesuturilor necrozate;
- stimularea formării dentinei reparatorii (în coafaj indirect) și a proceselor de regenerare cu formarea punții dentinare (în coafaj direct);
- acțiunea antitoxică (prin denaturarea enzimelor și toxinelor microbiene infiltrate în dentină și stratul periferic al pulpei dentare);
- compatibilitatea biologică înaltă, lipsa efectelor cancerigene, teratogene și toxice generale.

Dezavantajele:

- alcalinitatea crescută – poate provoca necroza pulpară;
- formarea denticulilor care poate duce la obturarea canalelor radiculare ale dintelui.

Materialele utilizate în calitate de obturații curative în terapia odontoreparativă pot fi:

- ***Autopolimerizabile:*** Dycal[R] (Dentsply[R]), Calcicur[R] (Voco[R]), Life[R] (Kerr Hawe[R]) etc. Sunt paste bicomponenete amestecate în proporții egale înainte de folosire.
- ***Fotopolimerizabile:*** Calcimol LC[R] (Voco[R]), Ultra Blend[R] (Ultradent[R]) etc. Sunt paste monocomponente. Se aplică punctiform pe fundul cavității carioase în locul de proiecție a coarnelor pulpare. Aceste paste pot servi și în calitate de obturații izolatorii, fiind aplicate pe tot planșeul cavității carioase.

Materiale utilizate ca obturații de canal radicular: Biocalex[R], Endoflax[R], Endocal[R] (Ultradent[R]), Calcibiotic Root Canal Sealer – CRCS[R] etc.

Factorii de creștere cum ar fi:

- Biodentina[R]
- VEGA[R] (*angiogenic growth factor*)
- TGF[R] *(transforming growth factor)*
- Insulina ca factor de creștere *(Insulin-like growth factor)* este formulă terapeutică din proteine recoltate din sângele pacientului. Printre aceste proteine se disting factorii de creștere, care stimulează și grăbesc refacerea țesutului.

Biodentina[R], un trisilicat de calciu comparabil, a fost obținut în calitate de substituent al dentinei în cavitățile adânci. Biodentina este biocompatibilă și, în contact cu țesuturile vitale, a demonstrat activitate biologică. Proprietățile Biodentinei sunt similare cu cele ale dentinei. Rezistența la compresiune și modulul de elasticitate sunt comparabile cu cele ale dentinei. Mai mult ca atât, nu a fost raportată decolo-

rarea coronară. Materialul se setează în 12 minute şi este capabil să reziste deteriorării, fiind utilizat ca obturaţie temporară. Graţie proprietăţilor mecanice excelente, comparabile cu cele ale dentinei, Biodentina poate fi recomandată în cazul dinţilor imaturi slăbiţi.

VEGA[R] *(angiogenic growth factor)* este responsabil de a stimula creşterea şi formarea unor vase sanguine noi, capabile de a participa în procesul de remineralizare. Angiogeneza este un proces fiziologic, unde are loc formarea de vase sanguine din vasele sanguine preexistente. Este diferită de vasculogeneză, unde are loc formarea *de novo* a celulelor endoteliale din precursorii celulelor din mezoderm.

TGF[R] este o proteină care controlează proliferarea, diferenţierea celulară şi alte funcţii ale celulelor. Are loc interacţiunia între cimentul pe bază de silicat de calciu şi pulpa dentară. La aplicarea acestui preparat direct pe pulpa dentară, se induce formarea dentinei reparatorii datorită stimulării secreţiei elementelor reparatorii din pulpa dentară. Acest efect benefic al preparatului poate fi aplicat în tratamentul dinţilor imaturi cu leziuni carioase profunde sau în urma unor traumatisme.

Insulina ca factor de creştere *(Insulin-like growth factor)* sunt nişte proteine care au o secvenţă asemănătoare cu insulina. Joacă un rol important în proliferarea celulară şi inhibă moartea programată a celulelor (apoptoză). Are importanţă în reglarea dezvoltării neuronale, inclusiv neurogeneză, mielinizare, geneza sinapsei şi ramificări dendritice.

Biodentina™ – un trisilicat de calciu comparabil, a fost obţinută în calitate de substituent al dentinei în cavităţile adânci. Biodentina™ este biocompatibilă, şi în contact cu ţesuturile vitale, a demonstrat activitate biologică. Proprietăţile Biodentinei™ sunt similare cu cele ale dentinei. Rezistenţa la compresiune şi modulul de elasticitate sunt comparabile cu cele ale dentinei. Mai mult ca atât, nu a fost raportată decolorarea coronală. Materialul se setează în 12 minute şi este capabil să reziste deteriorării, fiind utilizat ca obturaţie temporară. Graţie proprietăţilor mecanice excelente, comparabile cu cele ale dentinei, Biodentina™ poate fi recomandată în dinţi imaturi slăbiţi.

Tabelul 59

Preparatele ce contribuie la procesele regenerative

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Forma de prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Metiluracil Methyluracilum	Comprimate, câte 0,5 g. Supozitoare, câte 0,5 g. Unguent 10% - 25,0 şi 50,0 g.	Câte 1 comprimat de 3-4 ori pe zi (în timpul mesei). În rect de 1-4 ori pe zi. Extern o dată pe zi.
2.	Extract fluid de Aloe pentru injecţii Extractum Aloe fluidum pro injectionibus	Fiole, câte 1 ml. Liniment, câte 50,0 g.	Subcutan (în procesele inflamatorii cronice) şi în plica de trecere a mucoasei bucale (pentru stimularea proceselor regenerative în bolile parodontale). Pe porţiunea afectată de 2-3 ori pe zi.

3.	Carotolina Carotolinum	Flacoane, câte 100 ml.	Extern. Aplicații pe porțiunile lezate ale mucoasei bucale și buzelor, în eroziuni, ulcere, fisuri și combustii.
4.	Corp vitros Corpus vitreum	Fiole, câte 2 ml.	Subcutan, câte 2 ml o dată pe zi.
5.	Apilac Apilacum	Comprimate, câte 0,01 g. Supozitoare, câte 0,005 și 0,01 g. Unguent 3% - 50,0 g.	Sublingual, câte 1 comprimat de 3 ori pe zi. Câte 1 supozitor în rect de 2-3 ori pe zi. Pe porțiunile afectate de 2 ori pe zi.
6.	Suc de Kalanchoe Succus Kalanchoës	Flacoane, câte 20 ml și 100 ml. Fiole, câte 10 ml.	Local, pentru irigarea plăgilor, ulcerelor (o dată pe zi sau peste o zi).
7.	Insadol Insadolum	Comprimate, câte 0,035 g Flacoane, soluție 2,5% - 30 ml	Câte 1 comprimat de 3 ori pe zi (până la mese). Câte o linguriță o dată pe zi, până la mese.
8.	FiBS FiBS	Fiole, câte 1 ml	Subcutan, câte 1 ml zilnic.
9.	Solcoseril Solcoserylum	Comprimate filmate, câte 0,2 g. Fiole, câte 2 ml, 5 ml și 10 ml (în 1 ml – 0,0425 g extract). Flacoane, soluție câte 250 ml (în 1 ml – 0,0425 și 0,0085 g extract). Unguent (cremă, gel), câte 20,0 g și 30,0 g (în 1,0 g – 0,00207 și 0,00415 g extract). Unguent (gel), câte 5,0 g (în 1,0 g – 0,0083 g extract) Pastă (stomatologică), câte 5,0 g.	Câte 1 comprimat de 2-3 ori pe zi. Intravenos, câte 5-20 ml (în 200-500 ml soluție izotonică de glucoză sau clorură sodică). Intramuscular, câte 5 ml. Intravenos, câte 250-500 ml, perfuzie (20-40 picături/minut zilnic sau peste o zi). Aplicație pe porțiunea afectată de 1-3 ori pe zi. În sacul conjunctival câte 1-2 picături de 2-4 ori pe zi. Aplicație pe porțiunea afectată după mese și înainte de somn.

Capitolul XIII. MEDICAŢIA METABOLISMULUI ŢESUTURILOR DENTARE DURE

În practica stomatologică cu scopul reglării metabolismului în ţesuturile dentare dure şi osului se folosesc mai des remediile, care conţin micro- şi macroelemente – calciu, fosfor şi fluor, necesare pentru creşterea normală, dezvoltarea şi formarea ţesuturilor dentare dure (smalţului şi dentinei) şi osului, de asemenea, pentru restabilirea şi consolidarea lor. În calitate de matrice anorganică a osului şi ţesuturilor dentare dure serveşte grila (reţeaua) spaţială din hidroxiapatite, în componenţa cărora sunt incluşi ionii de calciu şi fosfor, de asemenea, ionii de fluor, zinc, stronţiu, fier, mangan, cupru, siliciu şi alte microelemente.

Rezistenţa smalţului la acţiunile patogene depinde de echilibrul a două procese dinamice – demineralizarea şi remineralizarea. Scăderea activităţii proceselor de remineralizare sau, dimpotrivă, sporirea demineralizării duce la pierderea de către ţesuturile dure a componentelor minerale, fiind o manifestare de dizolvare specifică a hidroxiapatitei. Acest mecanism este unul din principalele în reducerea rezistenţei ţesuturilor dentare dure, în special spre procesul cariat. Introducerea în ţesuturile dentare dure şi os a calciului, fosforului, fluorului şi altor microelemente contribuie la restabilirea componenţei minerale, întrucât creează condiţii pentru recristalizarea hidroxiapatitei.

Caracterul şi gradul de severitate a procesului patologic determină forma şi metoda de administrare a lor. Preparatele calciului, fosforului, fluorului şi altor micro- şi macroelemente se administrează intern sub formă de comprimate, drajeuri, pulbere, soluţii, mai rar – sub formă de injecţii. Acţiunea locală constă în aplicarea preparatelor în soluţii, geluri, paste, lacuri, cementuri direct pe suprafaţa dintelui sau prin electro- şi ionoforeză.

Unul din tipurile de acţiune locală asupra ţesutului dentar dur este terapia remineralizantă. Mineralizarea artificială secundară (remineralizarea) ţesuturilor dentare dure este posibilă, întrucât permeabilitatea smalţului şi dentinei pentru ionii şi moleculele substanţelor chimice este foarte mare. Ionii elementelor minerale se sedimentează (precipitează) pe baza organică, formând substanţă cristalică sau se include în structura cristalelor nedistruse ale apatitei smalţului.

Baza soluţiilor remineralizante o alcătuieşte sărurile de calciu, fosfor şi fluor. Soluţiile se folosesc mai des sub formă de aplicaţii, mai rar pe calea electroforezei. Indicaţia principală pentru terapia remineralizantă este prezenţa petelor unice sau multiple (demineralizare de focar) – caria iniţială, hipoplazia smalţului dentar, caria multiplă. În aceste cazuri deopotrivă cu terapia remineralizantă, condiţie obligatorie a tratamentului eficient a demineralizării de focar, este utilizarea zilnică a pastelor de dinţi care posedă proprietăţi remineralizante.

Pentru tratamentul local al bolilor țesuturilor dure dentare înainte pe larg se utilizau așa-numitele remedii impregnate, capabile să satureze țesuturile decalcinate ale dintelui cu compuși chimici care amplifică mineralizarea lor. Proprietăți impregnate posedă unele microelemente și săruri ale metalelor grele, de exemplu, compușii de argint (soluție de 4% de azotat de argint) și zinc (soluție 30% de clorură de zinc). Indicațiile principale pentru administrarea preparatelor impregnate sunt aceleași ca și pentru remediile remineralizante. Actualmente remediile impregnate se folosesc relativ rar, deoarece provoacă un șir de consecințe nefavorabile ale impregnării (de exemplu, înnegrirea dintelui după utilizarea nitratului de argint, ce face imposibilă utilizarea lui în regiunea dinților frontali) și se înlocuiesc cu medicamente pentru terapia remineralizantă.

În complexul remediilor pentru acțiune locală asupra dentinogenezei un loc deosebit îl ocupă substanțele odontotrope, acțiunea cărora este bazată pe stimularea proprietăților de protecție a pulpei dentare, manifestare a cărora este formarea dentinei secundare (reparative). Mai des, se folosesc preparatele pregătite pe bază de hidroxid de calciu și de săruri de calciu (gluconat de calciu, glicerofosfat de calciu) sau de oxid de zinc. Frecvent se utilizează combinațiile lor cu alte substanțe, care de asemenea posedă proprietăți odontotrope: enzime (lizocim), substanțe biogene (clorofilipt), vitamine (D, C, P) etc. Indicațiile principale pentru remediile odontotrope sunt: caria profundă, metoda biologică de tratament a pulpitei; amputarea vitală a pulpei; obturarea canalului dentar radicular cu scopul stimulării formării și mineralizării apexului radicular dentar în dinții permanenți la copii etc.

Preparatele calciului

Calciul asigură rezistența și duritatea țesutului osos și smalțului dentar (rolul plastic). De aceea preparatele lui se utilizează pentru profilaxia și tratamentul cariei și altor boli ale țesutului dentar dur (caria multiplă, defectele necariate ale țesuturilor dentare dure etc.).

Uneori preparatele calciului se indică pentru tratamentul bolilor inflamatorii ale parodontului (gingivită, parodontită). În asociere cu alte remedii, care stimulează osteogeneza (calcitonina, vitaminele grupei B), preparatele calciului reduc resorbția țesutului osos (dispar focarele de osteoporoză), indurează (condensează) țesutul osos al vârfurilor septurilor interdentare. În acest caz, afară de rolul plastic, are importanță participarea calciului în reglarea proceselor patologice, care sunt legate de carența de calciu. Preparatele calciului posedă acțiune antiinflamatoare și antiedematoasă (scad permeabilitatea capilarelor datorită normalizării funcției membranelor citoplasmatice), proprietăți antialergice, activează sistemul reticuloendotelial, funcția fagocitară a leucocitelor și măresc, în general, rezistența organismului. Ionii de calciu participă în procesul transmiterii impulsurilor nervoase, contractilității musculaturii scheletice și netede, activității cardiace, formării țesutului osos, coagulabilității sanguine și altor procese.

Cantitatea de calciu necesară pentru susținerea metabolismului normal se schimbă cu vârsta. Necesitatea în calciu crește la gravide și femeile care alăptează, la copii în perioada alăptării și în vârsta timpurie.

Actualmente se folosesc trei săruri ale calciului: clorura, gluconatul și lactatul. Ele se deosebesc după conținutul calciului: clorura de calciu – 27% (se administrează intravenos), gluconatul – 9% (se administrează intern, intravenos și intramuscular) și lactatul – 13% (intern). Cantitatea de calciu în preparate trebuie luată în considerație la dozarea lor. E necesar de accentuat, că clorura de calciu nici într-un caz nu trebuie administrată intramuscular sau subcutan pentru evitarea necrozei țesuturilor.

Preparatele calciului se utilizează în următoarele cazuri:

1. Insuficiența glandelor paratiroide pentru profilaxia și combaterea convulsiilor tetanice (se administrează intravenos).

2. Dereglările metabolismului calciului și fosforului în asociere cu vitamina D (osteoporoză, fracturi, imobilizare îndelungată etc.), precum și pentru profilaxia complexă a rahitismului și cariei dentare (preparatele calciului deseori se indică în timpul sarcinii).

3. Pentru ameliorarea coagulabilității sângelui.

4. Ca remedii antiinflamatoare, desensibilizante, ele contribuie la micșorarea permeabilității membranelor, preîntâmpinarea și diminuarea edemului și pruritului; de aceea preparatele calciului sunt recomandate (mai rațional cu remediile antihistaminice) în dermatite medicamentoase, stomatite, glosite, urticarie, diateze exsudative la copii și alte stări alergice).

5. Ca remedii cardiotonice.

6. Atonia uterină pentru potențarea acțiunii oxitocinei.

7. Ca antagoniști ai preparatelor magneziului (în supradozarea lor, datorită acțiunii resorbtive, e posibilă așa-numita anestezie „magnezială").

8. În practica stomatologică pentru profilaxia și tratamentul afecțiunilor necarioase ale țesuturilor dentare dure (hipoplazie sistemică, fluoroză, erozie, hiperestezie); în aceste cazuri preparatele calciului (mai ales, lactatul și gluconatul) se folosesc împreună cu cele de fosfor și fluor (calciu glicerofosfat, fitină, remodent, fluorură de sodiu, fluorlac etc.) atât pentru acțiunea resorbtivă, cât și locală (aplicații, electroforeză pe suprafața dintelui în erozia și hiperestezia țesuturilor dentare dure). Ionii de calciu, introduși prin metoda electroforetică, pătrund mai profund – până la stratul cortical al alveolei și într-un volum mai mare decât la aplicație.

Este irațională administrarea internă a soluției de 10% de clorură de calciu, deoarece nu are loc absorbția amplă din intestin.

Gluconatul de calciu este indicat în: insuficiență paratiroidiană, hepatită parenchimatoasă, afecțiunile hepatice toxice, nefrită, eclampsie, mioplegie hiperkalemică paroxistică, hipocalciemie de diversă geneză, procese inflamatorii și exudative, boli dermatologice, boli alergice și alergie medicamentoasă (adjuvant), hemostatic în hemoragiile pulmonare, gastrointestinale, nazale, uterine, antidot în intoxicațiile cu săruri de magneziu, acid oxalic și oxalații hidrosolubili.

Contraindicații: hipercalcemie, hipercalciurie severă, predispoziție la tromboze, hipersensibilitate la preparat.

Reacții adverse: grețuri, vomă, diaree, bradicardie.

Clorura de calciu se folosește pe larg în practica stomatologică, inclusiv în procesele inflamatorii ale parodontului.

Indicații: adjuvant în tratamentul stărilor alergice (boală serică, febră de fân, urticărie, edem angioneurotic, șoc anafilactic) și reacțiilor alergice la medicamente, ca hemostatic (adjuvant) în tratamentul hemoragiilor pulmonare, gastrointestinale, nazale, uterine, antidot în intoxicațiile cu săruri de magneziu, acid oxalic și oxalații și fluorurile hidrosolubile.

Contraindicații: predispoziția la tromboze, ateroscleroza severă, fibrilația ventriculară, intoxicația cu digitalice, hipercalcemia. Soluțiile hipertone nu se administrează subcutan sau intramuscular.

Reacții adverse: bradicardie, micșorare ușoară a tensiunii arteriale, în administrarea rapidă pot surveni senzație de căldură, fibrilație atrială.

Lactatul de calciu se utilizează pentru profilaxia cariei: intern (comprimate, mai rar pulbere, câte 0,5 g).

Glicerofosfatul de calciu după proprietățile farmacologice, indicații și contraindicații pentru administrare este similar clorurii de calciu. Preparatul reprezintă sarea glicerolo-fosforocalcică, amestecul de α- și β-izomeri. Acțiunea este legată de prezența ionilor de calciu și fosfor. Sporește procesele anabolice, posedă acțiune tonifiantă generală.

Indicații: profilaxia și tratamentul cariei și afectărilor dentare necariate, de asemenea, în hipotrofie alimentară, surmenaj, rahitism, neuroastenie.

Contraindicații: hipercalcemie, hipercalciurie severă, predispoziție la tromboze, hipersensibilitate la preparat.

În stomatologie se utilizează local și intern. Local se utilizează soluția de 2,5% pentru aplicații sau sub formă de electroforeză a țesuturilor dentare dure.

Hidroxidul de calciu, afară de efectul odontotrop, manifestă acțiune antiinflamatoare și antiseptică, contribuie la sporirea funcției celulelor pulpare – la formarea dentinei. La contactul nemijlocit cu pulpa dentară hidroxidul de calciu provoacă coagularea superficială a proteinei, grație căreia protejează straturile profunde ale pulpei de iritarea cu substanța medicamentoasă.

Indicații: metodele vitale de tratament a pulpitei, pulpitelor și periodontitelor dinților cu rădăcini neorganizate (neformate), cariei profunde, deschiderea accidentală a cornului pulpar.

Modul de utilizare: se administrează în componența unor materiale de obturare Calmecină^R, Dycal^R, Life^R. Pastele curative ce conțin calciu se aplică în profunzimea cavității cariate, cornul deschis al pulpei, bontul pulpei în amputarea vitală. Pasta cu hidroxid de calciu se introduce în canalul radicular cu apexul neformat, ca material de obturație temporară (până la 6 luni) pentru crearea condițiilor de formare a apexului radicular.

La preparatele ce conțin hidroxidul de calciu se referă: Calmecina^R, Calxil^R, Calxid^R, Biopulp^R, Vitapulp^R, Serocalcium^R, Regeneran^R, Reogan^R. Calmecina conține hidroxid de calciu, oxid de zinc, plasmă sanguină uscată. Pentru prepararea pastei se adaugă metilceluloză.

Compuși ai fosforului

Metabolismul calciului este strâns legat de metabolismul fosforului. Fosfații anorganici posedă capacitatea de a reduce calciul din serul sanguin și de a majora reacti-

vitatea țesutului osos la influențele hormonale (ale parathormonului). Pentru metabolismul fosforocalcic hormonal este important nu numai aprovizionarea cu fosfor, dar și asimilarea lui de către țesuturi. Absorbția calciului și fosforului în peretele intestinului subțire se reglează de vitamina D și parathormon și depinde de raportul lor (1:2). De aceea, pentru a acționa asupra țesuturilor dentare dure și osos, de regulă, se utilizează remediile care conțin și calciu, și fosfor, de exemplu, ***glicerofosfatul de calciu, fitina, monofosfatul de calciu*** etc. Preparatele fosfaților anorganici sunt mai puțin eficiente.

Glicerofosfatul de calciu se utilizează ca remediu tonifiant în surmenaj, neurastenie, cașexie, rahitism, osteoporoză, pentru stimularea hemopoiezei (în anemii). Acțiunea principală este legată de sporirea proceselor anabolice. Se folosește pentru profilaxia cariei, în terapia complexă a bolilor țesuturilor dentare dure, rahitismului. Preparatele complexe ale calciului – granulate cu glicerofosfat de calciu și comprimate, care conțin afară de glicerofosfat de calciu și lactat de calciu, se utilizează după aceleași indicații.

Fitina[R] conține amestecul de săruri calcice și magnezice a diferitor acizi inozitfosforici. Posedă activitate anabolizantă, inclusiv sporește creșterea și dezvoltarea țesutului osos.

Se utilizează pentru profilaxia cariei, tratamentul cariei multiple, în bolile inflamatorii ale parodontului, în rahitism, osteomalacie.

Alte remedii care cresc mineralizarea țesuturilor dentare: fosfat cement, în componența căruia este inclus glicerofosfatul (5%) și fluorura de sodiu (2% din masa pulberei de ciment), cimentul Fluozit[R] care conține 11% de monofosfat sodic, se folosesc pentru obturare temporară. Cresc rezistența țesuturilor dentare față de influențele patogene și pastele dentare, care conțin săruri solubile ale calciului (gluconat, clorură, glicerofosfat), săruri ale acidului fosforic (hidro- și dehidrofosfații de potasiu, sodiu), microelemente (fluor, molibden, vanadiu, cupru în stare liberă).

La preparatele ce conțin fosfor se referă, de asemenea, Lipocerebrina[R], Cerebrolecitina[R]. Indicații pentru acestea pot fi atât bolile stomatologice (caria multiplă, paradontita generalizată), cât și hipotensiunea, neurastenia, rahitismul etc.

Alegerea rațională a raportului optim al componentelor active în remediile mineralizate este destul de complexă. Problema se soluționează prin folosirea remediilor de origine naturală, în special, a hidrolizatului din țesutul osos animalier – ***Remodentului***. Se utilizează sub formă de aplicații, gargarizme, spălături. Pentru profilaxia cariei se utilizează și alte preparate naturale, care conțin complexul de macro- și microelemente: varză de mare (pulbere, granule), pulbere din coajă de ou etc.

Indicații: profilaxia și tratamentul bolilor oaselor și alte dereglări ale metabolismului calciului și fosforului (rahitism, carie, osteoporoză, imobilizare), ca remedii tonizante în neurastenie, surmenaj, impotență, subnutriție pentru stimularea hemopoiezei (în anemii), profilaxia și tratamentul afecțiunilor necarioase ale țesuturilor dentare dure (*vezi mai sus*).

Fluorul și derivații săi

Fluorul, element larg distribuit în natură (al 13-lea element din scoarța terestră), acționează asupra *dinților* și *oaselor*.

Fluorul pătrunde în organismul uman prin apa de băut, alimente (pește și în general produse marine, ceai, fructe, verdețuri) și aer, atunci când acesta este poluat. Se *absoarbe* la nivelul stomacului și intestinului subțire prin difuziune simplă. În prezența Ca^{2+}, Mg^{2+} sau Al^{3+}, absorbția fluorului scade datorită formării unor produși insolubili, în plasmă realizează o concentrație medie de 0,14-0,19 ppm (parte per milion) din care 0,02-0,05 ppm se află sub formă ionică, restul sub formă neionică. Se concentrează atât în *os*, la nivelul căruia se acumulează până la vârsta de 50-60 de ani, după care concentrația rămâne staționară (în platou), cât și la nivelul *dinților*, unde concentrația fluorului scade de la suprafața smalțului către joncțiunea dentină-smalț, ca apoi să crească din nou către pulpa dentară.

În salivă și lichidul crevicular (gingivo-dentar), fluorul realizează concentrații inferioare celor plasmatice. Traversează placenta. Administrat gravidelor, între luna a 3-a și luna a 9-a, determină creșterea captării fluorului în dinții copilului. Fluorul se excretă în principal renal și în mai mică măsură prin fecale, sudoare, lapte.

Concentrația fluorului este de 116 - 180 mg% în smalț și 56 mg% în dentină, sub formă de fluorură de sodiu, fluorură de potasiu și fluoroapatită (combinație complexă a calciului cu fluorul și fosfatul tricalcic). Concentrația fluorului în *smalț crește* înainte de 30-40 de ani, vârstă după care începe să scadă, iar concentrația în *cement* crește până la 50-60 de ani, după care rămâne staționară.

Acțiunea fluorului la nivelul dinților se realizează prin încorporarea lui în smalțul dentar, urmată de transformarea hidroxiapatitei (HAP), componentul principal al smalțului, în fluoroapatită (FAP)-$Ca_{10}(PO_4)_6F_2$. Fluoroapatita ameliorează structura cristalină a smalțului, fiind mai stabilă structural și mai puțin solubilă la acțiunea acizilor. S-a propus chiar încorporarea fluorurilor în „petele albe" subclinice ale leziunii carioase în scopul remineralizării și consolidării smalțului.

Fluorul are, de asemenea, efect antiplacă prin acțiune antienzimatică și antibacteriană, prin reducerea capacității plăcii bacteriene de a adera la smalț și reducerea capacității microorganismelor din placă de a produce acizi (tab. 60).

Efectul protector este maxim față de cariile de suprafață și mai redus față de cele interproximale și față de leziunile cavitare și fisuri.

Tabelul 60

Mecanismele acțiunii cariostatice a fluorurilor

Fluoruri încorporate în smalț • ameliorează starea cristalină, • scad solubilitatea în acizi, • ameliorează morfologia dinților.
Efecte topice • remineralizare, • scăderea microorganismelor cariogenice din placă, • modificarea pH-ului plăcii (efecte metabolice și enzimatice).
Reacții fizico-chimice • împiedică aderarea proteinelor și bacteriilor, • scad energia liberă de suprafață.

(după Wei S.H.Y. și E. Kstramind J., 1986).

Consumul de apă potabilă, conţinând fluor 0,5-1 ppm, de către copii în perioada dinaintea erupţiei dinţilor, reprezintă un mijloc eficace de ***profilaxie a cariilor dentare.*** Dacă apa conţine o cantitate insuficientă de fluor (mai puţin de 0,3 ppm) se recomandă suplimentarea unei cantităţi de 0,55 mg fluorură de sodiu (echivalent cu 0,25 mg fluor) la copiii mai mici de 2 ani; 1,1 mg pentru vârsta de 2-4 ani şi 2,2 mg pentru copiii mai mari.

Aplicarea locală a preparatelor de fluor după erupţia dinţilor este, de asemenea, eficace pentru protejarea dentinei de demineralizare. În acest scop se folosesc soluţii de fluorură de sodiu 0,05%, pentru clătirea zilnică a gurii sau soluţie 0,02% - săptămânal sau lunar şi, de asemenea, paste de dinţi fluorurate. Se recomandă că timp de 1 oră după aplicare să nu se clătească gura cu apă şi să se evite ingestia de lichide sau alimente. Nu se aplică la copiii sub 6 ani.

Cantităţile mici de fluor adăugate în apa de băut sau folosite pentru profilaxia cariilor dentare nu ar produce efecte nedorite. Ingestia cronică de cantităţi excesive (peste 1 ppm în apa potabilă) determină însă la copii tulburări în funcţia **ameloblastelor cu** apariţia de pete albe opace sau colorate în smalţ, depresiuni în smalţul hipoplazic şi striaţii maronii în smalţ. Sunt interesaţi mai freevent caninii, premolarii şi molarul II şi în mai mică măsură incisivii şi primul molar.

La nivelul ***oaselor*** fluorul stimulează activitatea osteoblastelor, favorizează mineralizarea oaselor, măreşte masa osoasă, îndeosebi cea trabeculară, oasele devenind mai rezistente la fracturi.

Date relativ recente aduc în discuţie problema unor eventuale corelaţii între fluorarea apei şi stări patologice ca: disfuncţii renale, boli cardiace, cancer, alergii, osteoporoză, sindrom Down, boli sanguine etc.

Cu scopul profilaxiei cariei mai des se utilizează: ***fluorura de sodiu, fluorura de potasiu, fluorura de staniu, aminofluorura, Fluorlacul®, Vitafluorul®, fluorura de titan.***

În cazul conţinutului de fluor în apa potabilă mai puţin de 0,6 mg/l se efectuează fluorarea apei (concentraţia fluorului, de obicei, se aduce până la 0,8-0,12 mg/l) – aceasta este profilaxia socială a cariei. Profilaxia individuală a cariei se poate efectua, de asemenea, cu administrarea fluorului intern sub formă de comprimate cu fluorură sodică, vitafluor, sare de bucătărie fluorată şi lapte fluorat.

Fluorura de sodiu este preparatul principal care se foloseşte în profilaxia cariei şi tratamentul bolilor ţesuturilor dentare dure. Cantitatea de fluoruri care se introduc în organism se stabileşte în dependenţă de vârstă şi conţinutul de fluor în apa potabilă.

Utilizarea comprimatelor (drajeurilor) începe de la vârsta de 2 ani şi continuă până la 13-15 ani. În cazul concentraţiei fluorului în apa potabilă de 0,1-0,3 mg/l, copiilor până la 5 ani se indică câte 1,1 mg/24 ore, de la 6 ani – 2 mg/zi. Comprimatele se administrează după mese cu apă, cura de tratament alcătuieşte 6-8 luni în an. Efectul protector al fluorului se manifestă în această schemă atât în privinţa dinţilor care au erupt, cât şi în privinţa celor care nu au erupt.

În osteoporoză se administrează câte 15 mg de 3 ori pe zi după mese în cure de 6 luni cu repaus de 2-3 luni între ele. Se recomandă concomitent preparate de calciu 1 g/zi şi vitamina D_3 câte 300000 U la fiecare 3 luni.

Indicații: profilaxia cariei dentare; osteoporoza senilă, menopauzală, corticoidă; otoscleroză.

Contraindicații: artralgii, ulcerații gastrointestinale evolutive, insuficiență renală severă, fluoroză dentară, afecțiuni hepatice severe, sarcină.

Reacții adverse: ulcerații bucale, hematemeză, scaun negru, dureri osoase, colorarea dinților în brun-negru sau înălbirea lor.

Vitafluorul[R] este un preparat combinat care conține fluorură de sodiu (22 mg la 100 ml soluție, respectiv 10 mg ioni de fluor), vitaminele A, C, D_2.

Acțiunea profilactic-curativă în carie se datorează componentelor principale: vitaminele A și D_2 reglează schimbul ionilor de calciu și fosfor în organism, contribuind la absorbția lor din intestin și dezvoltarea normală a țesuturilor dentare și scheletului. Acidul ascorbic limitează depunerea sărurilor fluorului în țesuturi, preîntâmpinând astfel acțiunea adversă a fluorului. Fluorura de sodiu preîntâmpină caria, se absoarbe și se acumulează în țesuturile dentare, oase și într-o măsură mai mică în cartilaj. Vitafluorul este eficient și în insuficiența fluorului și vitaminelor A, D și C în organism.

Vitafluorul se indică intern în timpul mesei sau, peste 10-15 min după masă o dată în zi timp de o lună. Cura se repetă peste 2 săptămâni. Se recomandă 3-4 cure pe an în afara lunilor de vară. Cel mai frecvent se indică copiilor în regiunile cu insuficiența fluorului în apa potabilă (mai puțin de 1 mg/ml) și copiilor cu simptome de hipervitaminoză A și D. Copiilor de la 1 la 6 ani – câte ½ linguriță, de la 7 la 14 ani – câte 1 linguriță.

Contraindicații: simptome de hipervitaminoză A și D și când în apa potabilă se conțin cantități mari de fluor (mai mult de 1,5 mg/ml).

Fluorlac[R] este un preparat combinat, în componența căruia intră (din calculul la 100 g): fluorură de sodiu (5 g), balsam de brad sau de cedru (40 g), șellac (19 g), cloroform (12 g) și alcool etilic (24 g). Fluorlacul manifestă efect profilactic în caria dentară. Pelicula de fluorlac se păstrează îndelungat pe suprafața dinților, fapt ce asigură o saturare îndelungată a smalțului și dentinei dinților cu ioni de fluor. Preparatul posedă activitate antimicrobiană și contribuie la reducerea sau chiar înlăturarea sensibilității de durere a țesuturilor dentare dure.

Indicații: profilaxia cariei dentare la copii și adolescenți, în special, în localitățile cu conținutul redus de fluor în apa potabilă (mai puțin de 1 mg/l). Preparatul, de asemenea, se utilizează ca remediu curativ în hiperestezia dinților care apare în abraziunea crescută a țesuturilor dure ale lor, după prepararea lor sub coronițele artificiale, în defectele cuneiforme, afectările traumatice ale smalțului sau altor afectări necariate.

Pentru profilaxia cariesului, Fluorlacul se aplică pe suprafața dinților, începând cu cei de pe mandibulă. Timp de 12-22 ore după aceasta se recomandă doar hrană lichidă și e contraindicată curățarea dinților. Aplicarea fluorlacului pe dinți se efectuează de 3 ori cu interval de 1-2 zile. Procedura se repetă peste 6 luni.

Reacții adverse: la unii pacienți, la refluxul surplusului de preparat pe mucoasa bucală, poate apare senzația de arsură ușoară.

Sensigel[R]. Preparat combinat - gel dentar pentru tratamentul hiperesteziei țe-

suturilor dentare dure. Conține compusul nou de fluor – fluorhidrat de nicometanol (Fluorinol[R]) și nitrat de potasiu. Fluorinolul depășește fluorurile anorganice de 12 ori după capacitatea de a se fixa în smalț și dentină, contribuie la îngustarea canalelor de dentină, consolidarea structurii cristalice a grilei de dentină și reducerea iritării terminațiunilor nervoase. Ionii de potasiu se fixează în terminațiunile nervoase ale dentinei și descresc excitabilitatea lor. Baza de gel asigură contactul îndelungat al principiilor active cu suprafața dentară.

Indicații: hiperestezia țesuturilor dentare dure după gingivite, înlăturarea tartrului dentar și după folosirea pastelor de dinți foarte abrazive sau a periuței de dinți foarte aspre.

Gelul se aplică pe câteva minute pe zonele dureroase cu degetul sau cu ajutorul periuței de dinți moale după curățarea obișnuită a dinților. Pentru prelungirea efectului preparatului Sensigel[R] se recomandă, în timpul sau după utilizarea lui, folosirea pastei-gel Elgifluor[R].

Contraindicații: intoleranța individuală la componentele preparatului.

Între alți compuși activi ai fluorului un interes deosebit reprezintă **fluorura de staniu** (soluția de 8%), care se utilizează în soluțiile mineralizante. Soluțiile de fluorură de staniu și fluorură de sodiu nu numai că influențează structura smalțului, dar manifestă și acțiune bactericidă și bacteriostatică asupra microflorei din cavitatea bucală.

Soluția de 1-2% sau gelul de fluorură sodică se utilizează pentru aplicații. Se recomandă de efectuat 3-7 aplicații 2 ori pe an. Gelul de fluorură sodică pe geloză de 3% la contactul cu dinții formează o peliculă subțire. Eficacitatea gelurilor sporește la administrarea prin electroforeză. Acțiunea remineralizantă a gelului este bazată pe difuziunea substanțelor din gel în salivă, iar din ea în țesuturi și într-o măsură mai mică, din gel nemijlocit în țesuturile dentare (vezi tab. 61).

Folosind compușii fluorului cu scopul majorării rezistenței țesuturilor dentare dure la factorii patogeni, inclusiv la cei cariogeni, trebuie de avut în vedere, că pătrunderea îndelungată a lui în organism nu este inofensivă. Fluorul este un toxic tisular, care inhibă diverse verigi ale metabolismului celular (mai întâi de toate glicoliza).

În perioada timpurie a intoxicației cu fluor pot apare pete întunecate caracteristice pe smalț, dar în perioada mai tardivă evoluează osteoscleroza oaselor bazinului, coloanei vertebrale, coastelor etc. În calitate de antidot în intoxicația cu fluorurile solubile se utilizează soluția de 3-5% de clorură de calciu (pentru legarea ionilor de fluor).

Multe microelemente sunt capabile să reducă procesul cariat (litiu, aur, titan, indii, nichel, zirconiu, platină etc.). Însă între mineralizatori – ionii capabili să întărească hotarul cristalului care crește, este bine studiat numai fluorul. Acțiunea cariostatică a microelementelor se datorează capacității lor de a înlocui ionii de calciu, fosfor și hidroxili în hidroxiapatite (stronțiu, fierul bivalent, vanadiu, staniu etc.). În practica stomatologică se utilizează clorura de stronțiu, sarea de stronțiu ca EDTA, de asemenea, preparatele de origine naturală, care conțin macro- și microelemente: coajă de ou, varză de mare ș.a.

Tabelul 61

Preparatele, care influențează metabolismul în țesuturile dentare dure

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Clorura de calciu Calcii chloridum	Sol.de 5% și 10%. Fiole, sol. de 10% - 5 ml și 10 ml.	Intern, câte 1 linguriță de 2-3 ori pe zi, după mese Intravenos, câte 5-10-15 ml (lent).
2.	Gluconat de calciu Calcii gluconas	Comprimate, câte 0,5 g. Fiole, sol.10% - 10 ml.	Inrern, câte 2-6 comprimate. Intramuscular (intravenos lent), câte 5-10 ml.
3.	Glicerofosfat de calciu Calcii glycerophosphas	Comprimate, câte 0,2 și 0,5 g. Granulate (2 părți de sodiu și 10 părți de glicerofosfat de calciu, 88 părți de zahăr), câte 100,0 g.	Intern, câte ½ - 1 comprimat de 2-3 ori pe zi. Intern, câte ½ - 1 linguriță de 2-3 ori pe zi.
4.	Fitină Phytinum	Comprimate, câte 0,25 g.	Intern, câte 1-2 comprimate 3 ori pe zi.
5.	Fluorură de sodiu Natrium fluoratum	Comprimate, câte 0,001, 0,0011 și 0,0022 g. Drajeuri, câte 0,04 g.	Intern, câte ½-1 comprimat 3-4 ori pe zi (în intervalele dintre mese). Intern, câte 1 drajeu de 2 ori pe zi fără masticare.
6.	Fluorlac Phthorlacum	Flacoane, câte 25,0 g.	Se utilizează topic.
7.	Sensigel Sensigelum	Gel în tub, câte 50 ml (65 mg)	Se aplică pe porțiunile dureroase pe câteva minute.

Capitolul XIV. ANTIINFLAMATOARELE ŞI ANALGEZICELE-ANTIPIRETICE

Inflamaţia reprezintă o reacţie biologică generală universală, ansamblul reacţiilor locale ale organismului ca urmare a unei agresiuni de origine diversă: bacteriană, virală, antigenică, chimică, mecanică, termică etc. Inflamaţia este un proces a cărui componentă esenţială este de natură imunologică. Este însoţită adesea de manifestări generale şi poate fi acută, subacută şi cronică. Inflamaţia constituie un complex de simptome şi nu o boală. Se traduce, de regulă, prin cinci simptome, descrise de Celsus: ***rubor***, ***tumor***, ***calor***, ***dolor*** şi ***functio lesa***. Aceste simptome sunt acompaniate de durere şi alterarea funcţiilor regiunii afectate. Inflamaţia se manifestă iniţial prin fenomene vasomotorii (hiperemie locală, edem), apoi celulare (diapedeza leucocitară, mobilizarea celulelor locale şi metamorfoza lor) şi tisulare (proliferarea fibroblastelor, cicatrizare – în cazul inflamaţiei proliferative sau productive). Reacţia inflamatorie implică fenomene imunologice, mediatori chimici (histamină, kinine, prostaglandine, leucotriene). În inflamaţie creşte VSH-ul, concentraţia fibrinogenului, proteina C reactivă şi diverse glicoproteine. În esenţă, fiind un proces de apărare a organismului, inflamaţia poate evolua astfel, încât să devină excesivă în timp şi intensitate, obţine un caracter cronic, duce la modificări morfologice profunde în organe, dureri pronunţate, dereglări ale funcţiilor şi altor urmări nedorite. În aceste cazuri apare necesitatea limitării sau inhibării procesului patologic cu ajutorul remediilor ***antiinflamatoare nonsteroidiene*** şi ***steroidiene***.

14.1. Antiinflamatoarele nesteroidiene, analgezice-antipiretice

Medicamentele antiinflamatorii cuprind un grup heterogen de compuşi, cu structură chimică diferită, sintetici, în temei, de caracter acid, care inhibă formarea şi efectele mediatorilor inflamaţiei; toate medicamentele din această grupă asociază, în proporţie variată, acţiunile analgezice, antiinflamatorii şi antipiretice, fiind folosite fie ca medicamente simptomatice pentru acţiunile analgetice şi antipiretice în diferite algii şi stări febrile, fie pentru acţiunea antiinflamatorie în boli reumatice.

Preparatele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) nu posedă activitate hormonală ca corticosteroizii. Medicamentelor din această clasă le sunt caracteristice un şir de particularităţi clinice:

1. Acţiune antiinflamatoare nespecifică, adică influenţă universală deprimantă asupra procesului inflamator, indiferent de particularităţile lui etiologice şi nozologice.
2. Asocierea efectelor antiinflamator, analgezic şi antipiretic.
3. Toleranţă relativ bună datorită eliminării lor rapide din organism.
4. Inhibarea agregării plachetare.

5. Legarea de albuminele serice, totodată între diferite preparate există concurență pentru locurile de legare. Această împrejurare are importanță semnificativă, întrucât medicamentele libere se elimină din organism rapid și astfel nu manifestă acțiunea scontată.

Clasificarea antiinflamatoarelor nesteroidiene

După structura chimică

1. **Derivații acidului salicilic (salicilații)**: acidul acetilsalicilic, acetilsalicilatul de lizină, salicilatul de sodiu, salicilatul de metil, tosiben, diflunisal, salicilamidă, benorilat, sulfasalazină;
2. **Derivații de pirazolonă și pirozolidină**: aminofenazonă, oxifenilbutazonă, fenazonă, propifenazonă, fenilbutazonă, azapropazonă, fenprazonă, kebuzonă, clofezonă, fluprocvazonă, metamizol etc.;
3. **Derivații indolacetici**: indometacină, sulindac, etodolac, talmetină, ketorolac;
4. **Derivații acidului arilacetic**: diclofenac, alclofenac, fenclofenac, fentiazac, lonazolac etc.;
5. **Derivații acidului arilpropionic**: ibuprofen, ketoprofen, naproxen, flurbiprofen, benoxaprofen, fenbufen, carprofen, fenoprofen etc.;
6. **Derivații acidului antranilic (fenamații)**: acidul flufenamic, acidul mefenamic, acidul meclofenamic, acidul niflumicamic, acidul talfenamic;
7. **Derivații acidului enolic (oxicamii)**: piroxicam, tenoxicam, meloxicam, lornoxicam, izoxicam, sudoxicam;
8. **Derivații paraaminofenolului**: fenacetină, paracetamol;
9. **Derivații sulfonamidei**: nimesulid, celecoxib, rofecoxib;
10. **Alcanoni**: nabumeton.

După selectivitatea acțiunii asupra ciclooxigenazei:

1. Cu selectivitate înaltă față de COX-1: acid acetilsalicilic, indometacină, ketoprofen, piroxicam, sulindac.
2. Cu selectivitate moderată față de COX-1: diclofenac, ibuprofen, naproxen și al.
3. Cu inhibarea egală a COX-1 și COX-2: lornoxicam
4. Cu selectivitate moderată față de COX-2: etodolac, meloxicam, nimesulid, nabumeton
5. Cu selectivitate înaltă față de COX-2: celecoxib, rofecoxib.

Clasificarea analgezicelor-antipiretice după structura chimică:

1. *Derivații de acid salicilic*: acid acetilsalicilic (Aspirină[R]), salicilamidă (Algamon[R], Salamid[R]), salicilat de metil, colină salicilat (Sahol[R]), acetilsalicilat de lizină (Acelysin[R], Aspisol[R]), diflunisal (Dolobid[R]), Alka – Seltzer[R].
2. *Derivații de pirazolon*: metamizol (Analgină[R]), fenilbutazon (Butadion[R]), fenazonă, aminofenazonă, propifenazonă.
3. *Derivații de paraaminofenol*: paracetamol (acetaminofen), fenacetină.

Mecanismul acțiunii AINS este universal pentru majoritatea preparatelor, deși, structura lor chimică presupune acțiunea preponderentă asupra unor anumite verigi ale inflamației. În acțiunea AINS se evidențiază următoarele verigi principale care realizează efecte prin inhibiția reversibilă sau ireversibilă a ciclooxigenazei – enzimă cheie a metabolismului acidului arahidonic. COX este o hemoproteină bifuncțională, care se concentrează la locul eliberării acidului arahidonic din fosfolipidele membranare. COX posedă activitate catalitică dublă: catalizează oxidarea acidului arahidonic, ce duce la transformarea lui în prostaglandină (PG) G_2 și pe contul activității peroxidazice proprii transformă PGG_2 în PGH_2, care este predecesorul tuturor tipurilor de PG și tromboxanului. PGE_2 și E_1 sunt mediatori recunoscuți ai inflamației și durerii. Astfel, inhibarea sintezei și eliberării PG aduce la micșorarea intensității procesului inflamator, ce se manifestă clinic prin reducerea durerii și fenomenelor exsudative.

Sunt depistate două izoforme COX (COX-1 și COX-2), care joacă diferite roluri în reglarea sintezei PG (figura 19).

Ciclooxigenaza, identificată la nivel gastric, renal și vascular, este implicată în sinteza de PG cu efect protector asupra mucoasei digestive (reduc secreția acidă gastrică, cresc producerea de mucus, exercită efect citoprotector) și rol în menținerea integrității funcționale a circulației renale (sunt implicate în reglarea perfuziei renale prin acțiune vasodilatatoare și în reglarea reabsorbției ionilor de sodiu); la nivel vascular și trombocitar, COX-1 determină transformarea acidului arahidonic în PGI_2 (cu rol vasodilatator și antiagregant trombocitar) și TxA_2 (cu efect vasoconstrictor și proagregant).

Ciclooxigenaza-2, care este implicată în sinteza de PG, participă la realizarea reacției inflamatorii (în special PGI_2 și PGE_2, care stimulează terminațiile senzitive și favorizează efectul algogen al serotoninei, histaminei și bradikininei, întrețin vasodilatația, cu creșterea permeabilității vasculare, căldură locală și congestie, sensibilizează algoreceptorii la stimulii mecanici și chimici locali, cresc temperatura corporală prin acțiune la nivelul hipotalamusului).

Majoritatea AINS cunoscute inhibă, mai întâi de toate, activitatea COX-1, ce lămurește natura efectelor adverse principale, mai ales, apariția așa-numitei gastropatii medicamentoase, dereglarea funcției renale și agregarea plachetară.

Raportul COX-2/COX-1 pentru unele AINS alcătuiește: acid acetilsalicilic – 166; diclofenac – 2,2-0,7; ibuprofen – 15-0,67; indometacină – 60-22,3; naproxen – 0,6; piroxicam – 150-9,54; sulindac – 30,9.

Unul din mecanismele posibile a acțiunii antiinflamatorii a AINS este inhibarea activării neutrofilelor, legată de acțiunea asupra G-proteinei. Este cunoscut, că G-proteina joacă un rol important în reglarea procesului de activare a leucocitelor sub influența anafilotoxinei (C5a) și peptidei chemotactice formil-metonin-leucin-fenilalanină (FMLF). AINS sunt capabile de a bloca legarea guanozintrifosfatului cu G-proteina, ce duce la eliminarea efectelor chemotactice ale C5a și FMLF și inhibarea activării celulare.

Astfel, **efectul antiinflamator** al AINS este efectuat pe calea a două mecanisme independente:

1. Concentrații mici de AINS, interferând cu complexul arahidonat-COX, previne formarea PG stabile.
2. În concentrații înalte (antiinflamatoare) AINS blochează asocierea arahidonatului cu G-proteina și astfel inhibă activitatea celulară.

În acțiunea AINS, drept consecință a inhibiției COX, se evidențiază următoarele verigi principale:

1. Reducerea permeabilității capilarelor, care contribuie la limitarea manifestărilor exsudative a procesului inflamator.
2. Stabilizarea lizozomilor, ce împiedică eliminarea în citoplasmă și spațiul extracelular a hidrolazelor lizozomale, capabile să exercite acțiune nocivă asupra diverselor componente tisulare.
3. Inhibiția elaborării fosfaților macroergici (în primul rând ATP) în procesele de fosforilare oxidativă și glicolitică. Inflamația este foarte sensibilă față de carență de energie. Ca rezultat al diminuării producției de ATP se poate inhiba procesul inflamator.
4. Inhibiția sintezei și inactivarea mediatorilor inflamației (prostaglandinelor, histaminei, serotoninei etc.).
5. Modificarea substratului inflamator, adică o oarecare modificare a configurației moleculare a componentelor tisulare, ce împiedică reacționarea lor cu factorii nocivi.

Asocierea efectelor antiinflamator, analgezic și antipiretic practic la toate antiinflamatoarele nesteroidiene nu se poate considera ocazională. Un șir de mediatori ai inflamației (bradikinina, prostaglandina) provoacă senzația de durere și febră. De aceea, inhibând mediatorii nominalizați, preparatele antiinflamatoare exercită efect analgezic și antipiretic. Un rol anumit îl joacă, de asemenea, blocarea de către preparatele enumerate a receptorilor nociceptivi (algici) periferici. AINS nu influențează direct sistemul imun. Însă, la unii bolnavi se manifestă, probabil, o oarecare acțiune imunosupresivă secundară, întrucât micșorarea permeabilității capilare într-o parte de cazuri este capabilă să îngreuieze contactul celulelor imunocompetente cu antigenul și contactul anticorpilor cu substratul; stabilizarea membranelor lizozomale în macrofage limitează scindarea antigenilor dificil solubili, necesară pentru evoluția următoarelor etape a reacției imune.

Farmacocinetica fiecăruia din antiinflamatoarele nesteroidiene are particularitățile sale, determinate de proprietățile caracteristice preparatului, funcția organelor metabolizante și excretorii. Antiinflamatoarele nesteroidiene în administrarea perorală sunt bine absorbite, se metabolizează și se elimină din organism pe cale renală. Cu scop antiinflamator ele se indică în doze mai mari, decât cu cel analgezic. Nu s-a stabilit încă corelația precisă între concentrația antiinflamatoarelor în sânge, lichidul sinovial și gradul eficienței lor antiinflamatoare. Nu se recomandă în scop antiinflamator de combinat diverse preparate din acest grup, întrucât ele nu potențează efectele între ele.

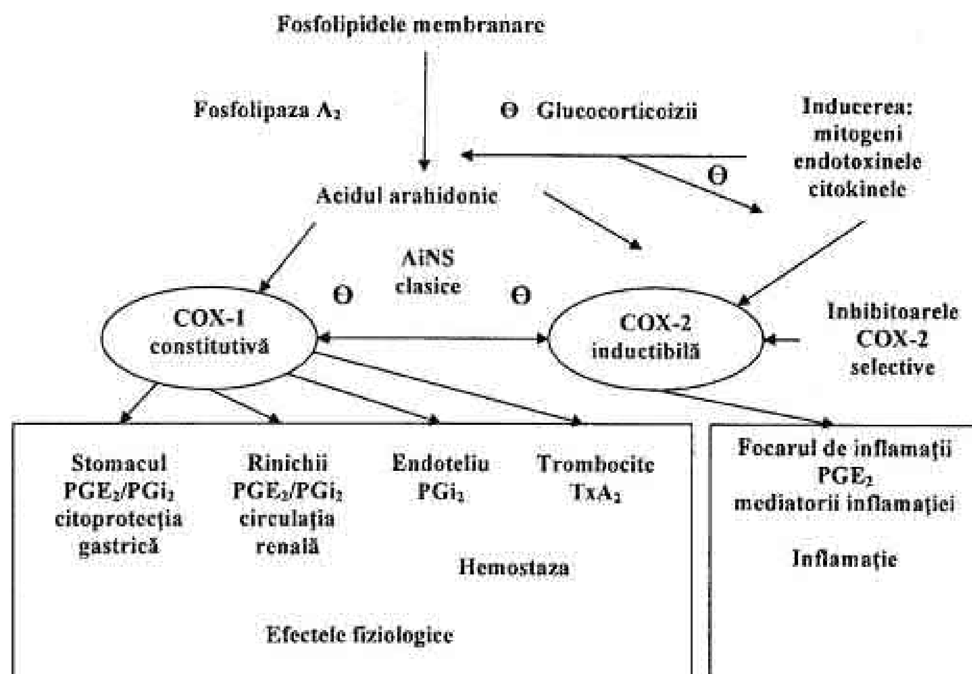


Fig. 19. *Concepţia inhibării selective a COX-2*

La efectele AINS, care nu sunt legate direct de activitatea lor antiprostaglandinică, se referă următoarele:

1. inhibarea sintezei proteoglicanului de celulele cartilajului articular;
2. inhibarea inflamaţiei periferice datorită mecanismelor centrale;
3. sporirea proliferării T-celulare şi sintezei IL-2 de limfocite;
4. inhibarea activităţii limfocitare;
5. dereglarea proprietăţilor adezive ale neutrofilelor, mediate de CD11b/CD18.

Acţiunea analgezică. Preparatele acestei grupe se referă la aşa-numitele analgezice-antipiretice. Acţiunea analgezică a AINS este condiţionată de câteva mecanisme:

1. Componentul periferic:

a. analgezicele neopiacee deregleză sinteza, eliberarea şi activizarea mediatorilor algici (prostaglandinelor, histaminei, serotoninei, kininelor); inhibarea sintezei PG, care în patologie joacă rolul de sensibilizatori („proalgogeni") ai terminaţiilor nervoase, adică micşorează pragul percepţiei de către ele a iritaţiilor dureroase în focarul lezării şi măresc reactivitatea terminaţiilor la algogenii adevăraţi (histamină, kinine, ionii de K^+, metaboliţii purinelor etc.);
b. de antagonismul direct cu un cerc larg de algogeni adevăraţi (kinine, histamină etc.) la nivelul terminaţiilor senzitive, de scădere a producţiei lor;

c. de micşorare a edemului inflamator, presiunii intratisulare şi intracavitale (cavitatea articulară, teaca tendinoasă, meninge, pulpa dentară etc.), ce se însoţeşte de diminuarea iritării mecanice a terminaţiilor nervoase.
2. *Componentul central* – acţionează asupra tuberozităţilor (protuberanţelor) talamice, mărind pragul lor de excitabilitate, împiedică conducerea impulsurilor dureroase spre căile aferente. Se presupune, că inhibiţia sintezei PG duce şi la atenuarea transmiterii durerii în căile centrale şi inhibiţia sensibilităţii dureroase a centrelor talamice;

Acţiunea antipiretică. Este cunoscut, că febra reprezintă unul din elementele de adaptare a organismului la acele modificări patologice, care sunt însoţite de apariţia în sânge a pirogenilor. Ea contribuie la intensificarea fagocitozei şi a unor funcţii ale sistemului imun. De aceea, nu fiecare creştere a temperaturii necesită utilizarea medicamentelor antipiretice. De regulă, aceasta este temperatura corporală, care depăşeşte 38°C în fosa axilară.

AINS nu reduc febra de origine centrală, legată de dereglarea activităţii centrilor termogenezei şi termolizei, hipertermia prezentă în condiţiile temperaturii înalte din mediul ambiant, febra ce apare uneori la doze mari de psihostimulante etc. S-a stabilit, că diverşi pirogeni (produşii celulelor distruse, polizaharidele bacteriene, fosfolipidele, proteinele) provoacă febră în urma stimulării sintezei PGE_2 în celulele centrului termoreglator.

Mecanismul efectului antipiretic. AINS nu previn efectele PGE_2 exogene administrate intracerebroventricular, însă blochează formarea lor în celulele centrului termoreglator la pătrunderea în ele a pirogenilor. Pe fondal de febră această acţiune se manifestă prin sporirea termolizei prin intermediul dilatării vaselor cutanate şi intensificării transpiraţiei (vaporizare) şi, ce este mai esenţial, însă ascuns de observare, datorită inhibării termogenezei.

Efectul desensibilizant şi protecţia ţesutului conjunctiv. Orice leziune tisulară duce la formarea de compuşi endogeni cu proprietăţi antigenice şi determină reacţia sistemului imun. În bolile cronice ale ţesutului conjunctiv (reumatism, artrita reumatoidă ş.a.) reacţiile imune pot căpăta un caracter patologic, provoacă lezarea permanentă a celulelor şi susţine inflamaţia. AINS micşorează fixarea antigenelor de către microorganisme şi blasttransformarea limfocitelor, datorită cărora diminuează lezările autoimune ale membranelor sinoviale şi ţesutului mezenchimal. Se consideră, că efectul desensibilizant (diminuarea cantităţii de antigen) se dezvoltă lent.

Totodată, rolul principal în protecţia ţesutului conjunctiv aparţine, propriu-zis, acţiunii antiinflamatoare a preparatelor – diminuarea includerii celulelor în reacţia inflamatorie patologică, lezarea lor în urma dereglărilor locale ale circulaţiei (stază, microtromboze), autolizei de către enzimele lizozomale ale leucocitelor şi monocitelor fagocitante etc. Ca rezultat se micşorează dimensiunile şi gradul de lezare în focarele de inflamaţie, destrucţia substanţei intercelulare a ţesutului conjunctiv, depozitarea în el a proteinelor sanguine, în special a fibrinogenului (faza fibrinoidă a reumatismului). Profunzimea mai mică a lezărilor duce la reducerea dimensiunilor granuloamelor inflamatoare şi pronunţării modificărilor sclerotice tisulare ulterioare. Antiinflamatoarele nesteroidiene utilizate azi nu inhibă migrarea leucocitelor în

focarul infalmator deoarece această migrare se face sub influenţa LTB4 şi a altor factori chemotactici a căror sinteză nu este inhibată de către inhibitorii de ciclooxigenaze. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene acţionează variat şi asupra producţiei de colagen în zona de proliferare, unele micşorează sinteza lui, iar altele – distrucţia sa.

Efectul antiagregant trombocitar este legat de blocajul sintezei tromboxanului A_2, care posedă activitate vasoconstrictoare şi contribuie la agregarea plachetară. Sub influenţa AINS, mai ales, a acidului acetilsalicilic, diminuează răspunsul agregant al trombocitelor la diverşi stimuli trombogeni, inclusiv colagenul, noradrenalina, ADP şi orahidonatul.

Acidul acetilsalicilic (Aspirina) inhibă atât COX-1 din peretele vascular, cât şi COX-1 din trombocit. Sensibilitatea la aspirină a COX-1 localizată în diferite zone din organism nu este însă egală. COX-1 din trombocit este de circa 30 de ori mai sensibilă la acţiunea inhibitoare a aspirinei decât COX1 din endoteliu vascular. În trombocit acidul arahidonic se transformă preponderant (70-75 %) în Tromboxan A2, substanţă puternic proagregantă plachetară. În endoteliul vascular acidul arahidonic se transformă sub acţiunea COX-1 preponderent în prostaciclină (PGI_2), substanţă puternic antiagregantă plachetară. Dozele mici de aspirina (75-150 mg/zi) inhibă sinteza de tromboxan A_2 fără a o afecta pe cea de prostaciclină. Prin urmare, echilibrul dintre un factor proagregant şi unul antiagregant se deplasează în favoarea celui antiagregant. Aşa se explică faptul că numai dozele mici de aspirină au efect antiagregant plachetar. Dozele mari inhibă şi COX-1 din plachet şi COX-1 din endoteliu vascular şi nu influentează agregarea plachetară.

Se presupune, că aspirina, afară de acţiunea antiagregantă, poate avea şi alte puncte de aplicare în mecanismul de coagulare a sângelui: inhibarea sintezei factorilor vitamina-K-dependente, stimularea fibrinolizei şi inhibarea căii lipooxigenazice a metabolismului acidului arahidonic în trombocite şi leucocite.

Timpul apariţiei efectelor farmacologice principale ale AINS:

- antipiretică şi analgezică – peste 0,5-2 ore după o doză unică;
- antiinflamatoare – peste 3-4 zile;
- antiagregantă – peste 1 oră;
- desensibilizantă – peste 3 luni la administrarea sistematică.

Indicaţiile pentru administrarea AINS sunt numeroase, diverse şi cuprind un cerc mare de boli, care diferă după etiologie, patogenie şi simptome, prognoze. Comun pentru ele este prezenţa procesului inflamator acut sau cronic, iar baza fiziopatologică a utilizării AINS – acţiunea lor antiexsudativă şi antiproliferativă, efectul analgezic.

1. Bolile ţesutului conjunctiv sau bolile reumatismale ale aparatului locomotor şi ţesuturilor moi – artrita reumatoidă a adulţilor şi copiilor, glomerulonefrita şi miocardita infectoalergică, osteoporozele de diversă geneză, spondilita anchilozantă, artritele gutoase şi psoriazice, polimiozita, spondiloze, poliartrita infecţioasă, lumbago, nevralgii, osteoartrite etc. (specialiştii-reumatologi atribuie la maladiile reumatismale de la 150 până la 450 forme nozologice).

2. Bolile inflamatorii acute de origine traumatică, de răceală, contuzii, întinderi ligamentare, sinovită reactivă, tendovaginite, bursite, miozite, nevrite etc.
3. Sindromul algic postoperator, cefalee, dureri dentare, migrenă, periodontită, boli inflamatorii oftalmologice.
4. Stări hiperpiretice în bolile infecțioase, în terapia transfuzională.
5. Unele forme de dismenoree.
6. Bolile inflamatorii ale vaselor sanguine (flebite, tromboze acute cronice).
7. Tratamentul unor complicații ale chimioterapiei tumorilor maligne.
8. Acidul acetilsalicilic se utilizează pe larg ca medicament antiagregant.

S-a demonstrat eficacitatea profilactică a acidului acetilsalicilic la bolnavii cu tumori maligne ale colonului. Eficiența indometacinei în terapia bolii Alzheimer este deocamdată semnalată dar insuficient dovedită. Sulindacul inhibă dezvoltarea polipozei adenomatoase intestinale.

În practica stomatologică AINS se utilizează în tratamentul artritelor, artrozelor articulațiilor temporo-mandibulare de diversă geneză, în calitate de profilaxie a complicațiilor extracțiilor dentare traumatice până și după intervenții chirurgicale, în acutizarea periodontitei cronice, tratamentul alveolitei, tratamentul conservativ al pulpitei, pentru abolirea sindromului algic cu scopul amânării intervenției chirurgicale (rezecția apexului radicular), pentru efectuarea sanării cavității bucale a pacientului, pentru abolirea sindromului algic după disecarea țesuturilor dentare dure, în inflamația parodontului și mucoasei bucale, după efectuarea intervențiilor parodontologice.

În practica stomatologică topic mai pe larg se utilizează:

Mefenamina sodică se folosește în tratamentul local al maladiilor mucoasei bucale și țesuturilor parodontului, de asemenea, retroapecal în tratamentul formelor complicate de carie. Se utilizează sub formă de soluție apoasă de 0,1% sau pastă de 1%. Concentrațiile mai mari ale preparatului pot provoca reacții alergice locale și sistemice.

Unguent cu fenilbutazonă se utilizează în bolile inflamatorii ale țesutului parodontal, în tratamentul lupusului eritematos, bolilor inflamatorii ale mucoasei bucale. Unguentul conține 5% de fenilbutazonă și se introduce în pungile parodontale sau se aplică pe mucoasa bucală.

Unguentul cu indometacină 10% se frecționează în regiunea articulației inflamate de 2 ori pe zi. Este inclus în componența pastelor curative (5%) în tratamentul pulpitei.

În practica stomatologică de ambulatoriu se utilizează AINS noi: OKI-lizină de ketoprofen, derivat al acidului arilpropionic, care posedă acțiune antiinflamatoare, analgezică și antipiretică. Rolul principal în terapia antiinflamatoare îl joacă acțiunea preparatului asupra sintezei prostaglandinelor și a altor icosanoizi ciclooxigenazici. S-a evidențiat o concentrație înaltă a acestor mediatori principali ai inflamației în țesuturile parodontale. Simultan cu acțiunea periferică, preparatul manifestă și efect central, care se datorează diminuării transmiterii stimulilor dureroși în SNC prin modificarea configurației proteinelor G de cuplaj și prin alte mecanisme. Doza pentru o

dată sub formă de granule şi pachețele câte 80 mg este pentru adulți și 40 mg pentru copii.

Spre deosebire de majoritatea AINS, OKI se utilizează sub formă de soluție cu următoarea componență: glicerină, etanol, mentol, aromat de izmă bună, metilparahidroxibenzoat, fosfat de sodiu, colorant şi apă distilată. Soluție Oki 10 ml se diluează în 10 ml apă pentru prepararea gargarismei. Preparatul depășește după eficacitatea sa mefenamina sodică şi unguentul cu fenilbutazonă.

Preparatul sub formă de soluție se utilizează pe larg în tratamentul stomatitei, gingivitei, glositei, parodontitei, în tratamentul plăgilor postoperatorii ale cavității bucale. În practica stomatologică de ambulatoriu preparatele se administrează nemijlocit înaintea măsurilor curative sau în procesul tratamentului, de asemenea după tratament. De obicei se utilizează în doza maximă permisă a unui preparat (de exemplu, ibuprofen – 400 mg) şi apoi peste 5 ore câte 1 comprimat (0,2 g) pe parcursul a 1-3 zile.

Pentru utilizarea sistemică (resorbtivă) în practica stomatologică se utilizează lizină de ketoprofen (80 mg la o priză pentru adulți şi 40 mg – pentru copii), diclofenac (câte 0,025-0,05 g), ibuprofen (0,2 g), indometacină (0,025), xefocam (0,008 mg de 2 ori pe zi), naproxen (0,125; 0,250; 0,5; 1,0 g), piroxicam (0,01; 0,02 g), diflunisal (0,5 g), metamizol (0,25-0,5 g), acid acetilsalicilic (0,25-0,5 g).

Contraindicații: intoleranță individuală, ulcer gastroduodenal, leucopenie, afectarea severă a rinichilor în primul trimestru al gravidității, copii până la vârsta de 6 ani.

Efecte adverse.

Gastrointestinale: dispepsie, greață, vomă, epigastralgii, eroziuni gastrice, ulcere peptice, hemoragii, mai rar inflamația intestinului subțire şi gros. Activitatea ulcerogenă mai pronunțată posedă azaprozanul şi piroxicamul, mai puțină – ibuprofenul, naproxenul, sulindacul. Diclofenacul, ketoprofenul şi indometacina ocupă o poziție intermediară. Pentru profilaxia şi tratamentul afectării ulceroase se recomandă utilizarea blocantelor H_2-histamino-receptorilor sau mizoprostolului – analogul sintetic al PGE_1. Există şi un medicament combinat - Artrotec[R], care conține 50 mg diclofenac şi 20 mg mizoprostol.

La nivel renal: scad debitul sanguin şi filtrarea glomerulară, generează retenție hidrosalină, nefrită interstițială, necroză papilară, hipertensiune arterială.

La nivel hepatic: evoluția hepatitei (mai des în tratamentul cu izoxicam, sulindac, mai rar cu indometacină şi ketoprofen). Afectarea ficatului mai des se manifestă prin creşterea moderată a enzimelor (transaminazelor) hepatice.

La nivelul SNC: cefalee, vertij, depresie, halucinații, depersonalizare, foarte rar – convulsii. La bătrâni poate avea loc înrăutățirea memoriei, confuzie mintală, depresie şi somnolență. În unele cazuri, la utilizarea acidului acetilsalicilic se poate observa aşa-numita „ebrietate aspirinică".

La nivelul uterin: la gravide reduc hipertonia şi hiperkinezia uterină şi prelungesc durata gestației şi travaliului, putând fi utilizate pentru prevenirea naşterii premature şi a avortului.

Sterilitate la femei (aceasta este completă doar în mod excepțional). De regulă, are loc o reducere a fertilității şi o creştere a numărului avorturilor spontane.

Efectele alergice: pot să varieze de la urticarie şi rinite alergice, până la bronhospasm, edem glotic, hipotensiune arterială, şoc anafilactic.

Reacţii cutanate: prurit şi erupţii cutanate nespecifice, fotosensibilizare, eritem nodos, vasculită hipersensibilizată, eritem polimorf, dermatită exfoliativă.

Tulburări hematologice: agranulocitoză, trombocitopenie, mai rar anemie aplastică (indometacină, fenilbutazonă).

Acţiune nefavorabilă asupra produsului de concepţie; în experimente pe animale salicilaţii manifestă acţiune teratogenă, însă în clinică acest efect nu este dovedit. AINS se elimină prin laptele matern şi pot manifesta acţiune nedorită asupra copilului.

Alte efecte secundare şi adverse: ototoxicitate – la derivaţii acidului salicilic, stomatită, cardită, vasculită, pancreatită – mai des după utilizarea fenilbutazonei.

Reprezentanţii de bază ai inhibitoarelor neselective ale ciclooxigenazei

Acidul salicilic se aplică topic în calitate de remediu antiseptic, revulsiv, iritant şi keratolitic.

Acidul acetilsalicilic sau **Aspirina** are acţiune analgezică, antipiretică şi antiinflamatoare de intensitate moderată. Exercită acţiune antiagregantă, inhibând ciclooxigenaza trombocitelor. În condiţii clinice pot fi uşurate sau înlăturate durerile în cefalee, mialgii, artralgii, nevralgii, dismenoree. Este eficace în durerile induse de procese inflamatorii dentare, în durerile post-extracţie, în durerile ce însoţesc disfuncţia temporo-mandibulară. Efectul este superior celui dat de placebo şi comparabil cu cel al codeinei. Acţiunea analgezică s-ar datora influenţării hipotalamusului şi interferării unor mecanisme periferice care generează durerea (inhibarea sintezei prostaglandinelor în ţesutul inflamat). Utilizarea cronică nu determină toleranţă sau dependenţă. Acţiunea antiinflamatoare este evidentă în diferite boli reumatice, unde acidul acetilsalicilic este, deseori, capabil să liniştească fenomenele exsudative acute. În reumatismul poliarticular acut, dozele terapeutice mari reduc mult inflamaţia articulară, diminuează durerea, scad febra, ameliorează starea generală. Efectul antiinflamator nespecific, poate fi favorabil şi faţă de exsudatul pericardic sau pleural, ca şi în cardita reumatismală severă (deşi, în ultimul caz sunt de preferat cortizonii). Totuşi, durata bolii nu este scurtată, iar complicaţiile cardiace nu sunt influenţate. În poliartrita reumatoidă, aspirina administrată timp îndelungat linişteşte de multe ori durerea şi inflamaţia şi poate întârzia dezvoltarea deformărilor. Acţiunea antiinflamatorie s-ar datora în principal deprimării sintezei prostaglandinelor, PGE_1 şi PGE_2, urmare a inhibării ciclooxigenazei.

Acidul acetilsalicilic este un antipiretic cu acţiune promptă, util în stările febrile, atunci când acestea sunt cauză de disconfort important sau atunci când valorile mari ale temperaturii provoacă fenomene de epuizare, reflexe nocive sau convulsii (mai ales, la copii). Efectul se datorează împiedicării dereglării centrului termoreglator sub influenţa pirogenilor.

Acidul acetilsalicilic are acţiune de ***stimulare a SNC*** manifestată prin influenţarea respiraţiei, prin modificări de comportament şi prin greţuri şi vărsături.

Dozele medii de salicilaţi cresc ritmul şi amplitudinea respiraţiei. Dozele mari, toxice, deprimă respiraţia, conducând iniţial la alcaloză respiratorie care, ulterior, va fi înlocuită de acidoză metabolică. Acidul acetilsalicilic, în doze medii şi mari, poate produce uneori excitaţie, convulsii şi excepţional psihoză toxică.

Acidul acetilsalicilic are de asemenea, ***efecte metabolice*** şi ***endocrine***. Favorizează eliberarea de ACTH, fără însă ca acţiunea antiinflamatorie să fie mediată prin glucocorticoizi. Inhibă puternic sinteza hepatică de protrombină. Produce disfuncţie plachetară, inhibând prelungit agregarea plachetară, datorită tot inhibării, prin acetilare ireversibilă, a ciclooxigenazei plachetare cu reducerea consecutivă a tromboxanului A_2 (T_xA_2). Este prelungit astfel timpul de sângerare. Inhibarea funcţiilor plachetare poate fi utilă pentru profilaxia trombozelor arteriale la bolnavii cu risc de infarct de miocard sau accidente cerebro-vasculare. Dozele crescute de acid acetilsalicilic (peste 5 g/zi) au efect uricozuric. Dozele mici (1-2 g/zi) pot, din contra, să diminueze excreţia urinară a uraţilor.

Reacţii adverse: disconfort epigastric, anorexie, arsuri gastrice, greţuri, vomă. Dozele terapeutice cresc pierderea de sânge prin scaun de la 0,5-1 ml/zi (valoare normală) până la 28 ml; hemoragiile abundente sunt foarte rare. Acidul acetilsalicilic poate provoca afectare parenchimatoasă hepatică şi renală, reversibilă la întreruperea tratamentului. Salicilaţii sunt incriminaţi în producerea leziunilor hepatice severe şi a encefalopatiei din sindromul Reye's, care poate apare la copii cu varicelă sau virusul influenţei şi care poate fi fatal. Acidul acetilsalicilic provoacă ***reacţii alergice*** în proporţie de 2%, numărul absolut de cazuri este mare, datorită utilizării extensive a acestui medicament (bronhospasm, rinită, urticarie, crampe abdominale şi chiar edem angioneurotic sau şoc hipotensiv). Dozele terapeutice mari sau administrarea timp îndelungat provoacă fenomene cunoscute sub numele de **salicism**. Sindromul constă în ameţeli, cefalee, tinitus şi surditate parţială, tulburări de vedere, greaţă, vomă, somnolenţă sau excitaţie cu stare confuză, hipertermie, erupţii acneiforme. Dacă dozele sunt foarte mari, se produce intoxicaţie acută – tulburările neuropsihice se agravează, apar fenomene psihotice, paranoide şi halucinatorii, convulsii, bolnavul intră în comă, face colaps prin dilatare vasculară directă şi paralizie vasomotorie centrală şi poate muri prin insuficienţă respiratorie. Intoxicaţia salicilică este caracterizată şi prin dezechilibre metabolice importante. Dozele mari stimulează centrul respirator (prin acumulare metabolică de bioxid de carbon şi prin acţiune directă); alcaloza respiratorie care rezultă se compensează repede. Dozele toxice provoacă acidoză respiratorie prin deprimarea respiraţiei, la care se adaugă ulterior o acidoză metabolică (prin acumulare de metaboliţi acizi). Tratamentul intoxicaţiei acute este simptomatic: combaterea hipertermiei prin împachetări reci, corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic şi acido-bazic. Perfuzia intravenoasă cu soluţie de bicarbonat de sodiu este foarte importantă deoarece, pe lângă corectarea acidozei, favorizează deplasarea salicilaţilor din creier spre sânge şi eliminarea lor renală (creşte proporţia formei disociate).

Acidul acetilsalicilic se administrează pe cale orală, de preferinţă pe stomacul plin. Doza antipiretică şi analgezică pentru o dată este de 0,5-1 g, eventual repetat la 4 ore; la copii se recomandă 10-20 mg/kg la fiecare 6 ore, fără a depăşi 3,5 g/zi.

În *reumatismul articular acut* se administrează 5-8 g/zi (fracționat câte 1 g odată), în perioada activă a bolii și două săptămâni după dispariția simptomelor, apoi doza se micșorează până la suprimarea medicației.

În *poliartrita reumatoidă* sunt necesare 3-5 g/zi. În ultimii ani aspirina a fost recomandată pentru *profilaxia afecțiunilor tromboembolice*.

Contraindicații: insuficiență hepatică severă, la ulceroși, în boli hemoragice (hipoprotrombinemie, hemofilie), la copii sub 5 ani, iar cu ocazia intervențiilor chirurgicale se întrerupe administrarea cu o săptămână înainte.

Acetilsalicilatul de lizină este mai solubil în apă decât acidul acetilsalicilic și mai bine suportat gastric, neproducând sângerări digestive. Se injectează intramuscular sau intravenos cantitatea corespunzătoare la 1 g acid acetilsalicilic.

Diflunisalul este derivat fluorat al acidului acetilsalicilic, cu potență antiinflamatoare și analgezică superioară aspirinei și acțiune prelungită, 8-12 ore. Este util în stomatologie, administrat înaintea unor proceduri chirurgicale minore. Doza curentă este de 0,5 g la 12 ore.

Fenilbutazona și **oxifenbutazona,** derivații de pirazolidin3-5 dionă, cu acțiune predominantă antiinflamatoare – antireumatică. Calmează durerea și scad fenomenele inflamatorii în poliartrita reumatoidă, spondilita ankilopoetică, reumatismul cronic, criza gutoasă, tromboflebită. Efectul unei doze de 300 mg echivalează cu cel al 2,7-3 g acid acetilsalicilic.

Fenilbutazona provoacă *efecte adverse* la 25-40% dintre bolnavi, obligând la oprirea tratamentului în 10-15% din cazuri. Fenomenele cele mai supărătoare sunt: iritația gastrică cu arsuri, dureri epigastrice, greață, vomă; activarea ulcerului gastroduodenal și favorizarea complicațiilor sale (hemoragie digestivă, perforații). Uneori se produce retenție hidrosalină (prin acțiune directă asupra rinichiului); volumul plasmatic crește, pot apare edeme, este favorizată decompensarea insuficienței cardiace. Rareori pot surveni: necroză tubulară renală, necroză hepatică, dermatită (care poate evalua către o formă exfoliativă), agranulocitoză sau reacții leucemoide. Datorită frecvenței și gravității efectelor nedorite, este necesar ca fenilbutazona să fie indicată cu precauție.

Este contraindicată la ulceroși, cardiaci, hipertensivi, renali, hepatici, în boli de sânge și la alergici; de asemenea, trebuie evitată la bătrâni, deoarece riscul reacțiilor alergice este crescut. Se va administra cu prudență la femeia gravidă.

Se administrează obișnuit oral, 600 mg/zi, timp de 7-10 zile. Pentru a diminua riscul reacțiilor adverse, mai ales iritația gastrică, doza zilnică se fracționează în trei prize, imediat după mese. La nevoie, se poate continua cu doze de întreținere de 200 mg/zi (în două prize, după mese), dar tratamentul de durată trebuie evitat. Se poate administra și pe cale rectală (în supozitoare) sau injectabil intramuscular profund.

Metamizolul sodic este un *derivat de pirazolonă* bine solubil în apă, care se poate administra atât oral, cât și parenteral. Are efecte analgezice-antipiretice asemănătoare acidului acetilsalicilic, dar efecte antiinflamatoare reduse. Are și oarecare acțiune antispastică. Este eficace în cefalee, mialgii, nevralgii, dureri postextracții dentare, durerea din unele disfuncții temporo-mandibulare. Reacțiile adverse rare sunt de natură alergică.

Paracetamolul (acetaminofenul) este derivat de para-amino-fenol, cu potenţă antipiretică şi analgezică medie, dar fără efecte antiinflamatorii. Este util în special la bolnavii cu hipersensibilitate la aspirină sau care prezintă afecţiuni gastrointestinale. Acţionează predominant la nivelul SNC, unde inhibă COX. Enzima din ţesuturile periferice este puţin influenţată, ceea ce justifică în parte lipsa efectului antiinflamator. Poate fi cauză de trombocitopenie. Se administrează oral, 500 mg o dată (fără a depăşi 2,5 g/zi). Administrat timp îndelungat, în doze mari, poate provoca nefrită interstiţială şi necroză papilară.

Ingerat în doze mari, poate provoca ***intoxicaţie acută***, având ca principale manifestări vomă, hemoragii digestive, leziuni hepatice, necroză tubulară renală, edem cerebral, hiper- sau hipoglicemie. Este caracteristic fenomenul de ***citoliză hepatică masivă***, indusă, probabil, de un metabolit toxic. Întrucât acest metabolit toxic este inactivat de glutation, tratamentul intoxicaţiei se face cu doze mari de acetilcisteină, sursă de glutation pentru ficat.

Indometacina este un derivat de acid indolacetic, foarte activ ca antiinflamator. Administrată în poliartrita reumatoidă atenuează fenomenele inflamatorii la circa 60% din bolnavi. Efectul favorabil, de ordin subiectiv şi obiectiv, se manifestă prin diminuarea redorii matinale, micşorarea volumului articulaţiilor inflamate, reducerea durerii, creşterea funcţionalităţii etc. Eficacitatea are caracter simptomatic. Rezultate bune pot fi obţinute şi în spondilartrita ankilopoetică, coxartroză, crize de gută. **Indometacina este unul dintre cei mai puternici inhibitori al sintezei PG**, atât în ţesuturile periferice, cât şi în creier. Indometacina are şi proprietăţi analgezice şi antipiretice.

Eficacitatea indometacinei este, în general, superioară celei a acidului acetilsalicilic, dar riscul ***reacţiilor adverse*** este mare, fapt pentru care utilizarea este limitată la cazuri selecţionate, severe de boli reumatice. Frecvenţa reacţiilor adverse este de 25-50%, iar 15-20% dintre bolnavi sunt obligaţi să întrerupă tratamentul. În sfera digestivă pot apare: anorexie, greaţă, epigastralgii, diaree, mai rar stomatită, ulcer, icter. Un număr mare de bolnavi, circa 25%, care primesc tratament cronic, prezintă o cefalee frontală, uneori intensă. S-au semnalat, mai ales, în caz de tratament îndelungat, tulburări de vedere (prin depozite corneene, chiar lezarea retinei), neutropenie, trombocitopenie, mai rar anemie aplastică. Alte efecte nedorite au caracter alergic, de tip anafilactic: erupţii urticariene, crize de astm.

Indometacina este ***contraindicată*** la copii, în timpul sarcinii; trebuie folosită cu prudenţă la bătrâni şi la renali. Trebuie evitată la ulceroşi, psihotici, parkinsonieni şi epileptici (poate agrava boala). Are potenţial teratogen dacă este administrată in primul trimestru de sarcină. În doze mari poate provoca rezorbţia embrionară. Administrată in ultimile săptămâni de sarcină, determină intârzierea declanşării travaliului.

Se administrează oral, doza obişnuită fiind de 25 mg de 3-4 ori/zi, în timpul meselor sau imediat după. La nevoie, se pot folosi doze mari, dar depăşirea a 150 mg/zi, creşte considerabil pericolul reacţiilor adverse.

Sulindacul este analogul inden al indometacinei. Are jumătate din potenţa acesteia ca antiinflamator, analgetic şi antipiretic. Este mai bine suportat decât indo-

metacina. Sulindacul este transformat, de către flora intestinală și la nivelul ficatului, într-un metabolit sulfidic responsabil de activitatea biologică.

Ketorolacul este derivat de acid indolacetic, cu acțiune analgezică, dar și antipiretică și antiinflamatoare, intensitatea căreia corelează cu gradul de inhibiție a ciclooxigenazei. Se utilizează în tratamentul de scurtă durată a durerii. Este util și eficient în terapia durerii endodontice și postextracționale.

Efecte adverse: toxicitate gastrointestinală și/sau renală (ulcer peptic, oligurie), edeme, astm sau dispnee, scaun cu sânge, depresie psihică, sângerări anale, stomatită, indigestie, somnolență.

Contraindicații: polipi nazali, reacții alergice, astm bronșic, hepatită evolutivă, ulcer peptic, colită ulcerativă, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă congestivă, diabet zaharat, insuficiență renală sau hepatică, septicemie, hemofilie, lupus eritematos sistemic.

Utilizare: pentru comprimate, doza inițială este de 20 mg, apoi urmează câte 10 mg de 4 ori pe zi. Pacienții cu masa corporală sub 50 kg vor primi doza inițială 10 mg și mai departe câte 10 mg de 4 ori pe zi. Intramuscular: doza inițială – 60 mg, apoi câte 30 mg la fiecare 6 ore. Pentru persoanele vârstnice (peste 65 ani) doza se reduce la jumătate.

Ibuprofenul este un compus de sinteză cu structură arilpropionică. Eficacitatea este net superioară acidului acetilsalicilic în condiții experimentale, dar asemănătoare clinic la bolnavii cu poliartrită reumatoidă. Este eficace în durerea de cauză dentară. Administrat înaintea extracției celui de-al treilea molar, diminuă semnificativ durerea intra- și post-extracție. Ibuprofenul poate fi cauză de tulburări dispeptice, mai ales gastralgii; dintre accidentele rare sau foarte rare s-au semnalat hemoragii digestive și ulcer, citoliză hepatică, tulburări de vedere, tulburări hematologice.

Ketoprofenul este derivat de acid arilpropionic cu acțiune analgezică, antiinflamatoare, antipiretică și antiagregantă datorită inhibiției sintezei prostaglandinelor și stabilizării membranelor lizozomiale. Este mai activ ca ibuprofenul. Efectul antiinflamator este comparabil cu cel al fenilbutazonei sau indometacinei.

Indicații: poliartrita reumatoidă, preparat de prima elecție în spondiloartrita ankilopoetică, spondiloartroză, coxartroză, artrita psoriazică, puseurile de gută, tendinitele, bursitele, tendovaginitele, durerile medii și moderate după intervențiile stomatologice, ginecologice și chirurgicale, dismenoreea primară.

Efecte adverse: depresie, dermatită alergică, iritație rectală și sângerări din rect (în administrarea supozitoarelor cu ketoprofen), cistită, tulburări vizuale, acufene, retenție de lichid (creșterea tensiunii arteriale la hipertensivi, oligurie, edeme, adaos ponderal), stomatită ulcerativă, vertij, somnolență, cefalee, irascibilitate, dureri abdominale, flatulență, constipație sau diaree, pirozis, greață.

Contraindicații: ulcerul gastric și duodenal evolutiv sau în anticedente, insuficiență renală sau hepatică, astm bronșic, lupus eritematos sistemic, colită hemoragică, hemoragii hemoroidale, hemofilie, urticarie, rinită acută, polipi nazali, anemie, ciroză hepatică, bronhospasm, stomatită.

Utilizare: antireumatică, doza inițială – 150-300 mg divizată în 3-4 prize sau 75 mg de 3 ori pe zi sau 50 mg de 4 ori pe zi; analgezică și antidismenoreică – 50

mg de 4 ori pe zi (poate fi mărită până la 75 mg). Dozele pediatrice nu sunt stabile. Formele topice se aplică în strat subțire pe regiunile dureroase o dată sau de câteva ori pe zi.

Diclofenacul, un derivat arilacetic, este un antiinflamator activ, cu eficacitate asemănătoare indometacinei, dar cu o toleranță mai bună decât a acesteia. Datorită frecvenței de 20% a reacțiilor adverse gastrointestinale există în uz un preparat care asociază diclofenac și misoprostol (analog de PGE_1; Artrotec®) cu rol de reducere a incidenței ulcerului gastric și duodenal. De asemenea, prezintă un risc mai mare decât alte antiinflamatoare nesteroidiene de creștere a transaminazelor serice.

În plus, față de condiționarea sa sub formă de comprimate sau fiole, există și soluții oftalmice care sunt indicate pentru prevenirea inflamației oculare postoperatorii, precum și creme, unguente sau geluri pentru acțiune locală, antireumatică.

Nabumetona este un antiinflamator nesteroidian non-acidic fiind convertit la nivel hepatic în derivat acid, care este activ. Are un timp de înjumătățire lung, de 24 de ore, ceea ce permite administrarea unei singure doze zilnice. Concentrația sa plasmatică crește cu aproximativ 30% și timpul de înjumătățire se dublează la pacienții cu insuficiență renală. Eficacitatea antireumatică este similară altor antiinflamatoare nesteroidiene din aceiași clasă.

Acidul flufenamic, compus din grupa fenamaților, este un antiinflamator antireumatic cu acțiune intensă. Este relativ bine suportat. Poate fi cauză de tulburări digestive, foarte rar citoliză hepatică.

Piroxicamul este cel mai cunoscut și utilizat dintre oxicami, un inhibitor neselectiv de COX, care la concentrații mari inhibă și funcționalitatea limfocitelor. Are proprietăți antiinflamatoare marcate, similare indometacinei, și este un analgezic și un antipiretic activ.

Caracteristica sa farmacocinetică constă în timpul de înjumătățire lung (50-60 de ore), ceea ce permite administrarea sa într-o singură priză zilnică. Este metabolizat hepatic în compuși inactivi și are o circulație enterohepatică, cu posibilitatea utilizării sale la bolnavii cu insuficiență renală.

Este relativ bine suportat, dar ***reacțiile adverse***, în special cele gastrointestinale, cresc mult în caz de utilizare în doze mai mari de 20 mg/zi și pe perioade mai lungi de timp.

Fenoxicamul are proprietăți similare piroxicamului, cu un timp de înjumătățire de 72 de ore, fiind relativ bine suportat.

Meloxicamul este înrudit cu piroxicamul și este mai selectiv pe COX-2 în comparație cu acesta. Ca atare, riscul de afectare digestivă este mult mai mic, la fel și efectul antiagregant plachetar.

Antiinflamatoarele inhibitoare selective ale COX-2

O grupă relativ recent introdusă în practica clinică este cea a inhibitoarelor selective ale COX-2, denumite în mod special *coxibi*. Dintre aceștia, cei mai cunoscuți sunt ***celecoxibul*** și ***rofecoxibul***, în 2002 fiind autorizate și alte molecule din această clasă: ***etoricoxib, parecoxib***. Inhibitorii selectivi de COX-2 au efecte adverse renale și digestive mult reduse ca frecvență și intensitate, deoarece blochează selectiv și

reversibil doar COX-2. Aceasta are valoare cu atât mai mare, cu cât este demonstrat faptul că inhibarea selectivă a COX-2 se asociază cu efecte antiinflamatorii, analgezice şi antipiretice comparative cu ale celorlalte antiinflamatoare nesteroidiene. Deoarece nu inhibă COX-1, această clasă de medicamente nu are efect antiagregant plachetar cu creşterea timpului de sângerare.

Din punct de vedere al ***reacţiilor adverse***, deşi este clar că prezintă un risc mult redus de ulcere gastrice şi duodenale comparativ cu antiinflamatoare nesteroidiene, inhibitoare atât de COX-1, cât şi de COX-2, totuşi manifestă reacţii adverse comune altor antiinflamatoare nesteroidiene, cum ar fi nefrotoxicitatea, hepatotoxicitatea, alergiile cutaneomucoase etc. Faptul că nu sunt ulcerogene se datorează acţiunii lor de a inhiba numai ciclooxigenaza 2 (inductibilă). Efectul gastroprotector şi antiulceros se realizează la nivelul mucoasei gastrice de către prostaglandinele E sintetizate pe calea COX-1 (constitutivă).

Medicamentele din această clasă au timpi de înjumătăţire lungi (celecoxibul – 11 ore, rofecoxibul – 17 ore, etoricoxibul – 22 ore), ceea ce permite administrarea lor într-o priză zilnică. După sistarea tratamentului, medicamentele persistă în organism o perioadă de timp, astfel efectul lor se menţine şi după ce nu mai sunt administrate.

Rofecoxibul folosit ca antiinflamator oral, în priză unică, actual este retras de la utilizare, deoarece creşte incidenţa infarctului miocardic.

Parecoxibul este deocamdată singurul inhibitor de COX-2 care poate fi administrat pe cale injectabilă, pentru efectul analgezic intens şi rapid instalat (combaterea durerii acute postoperatorii). Doza recomandată este de 40 mg de 1-2 ori/zi.

În afara coxibilor se mai utilizează ca inhibitori selectivi de COX-2 **nimesulidul** (care se utilizează ca antiinflamator şi analgezic cu administrare orală) şi **nabumetona** – ca antiinflamator administrat, de asemenea, oral.

14.2. Antiinflamatoarele steroidiene

Sunt substanţe naturale sau de sinteză, care realizează efecte de natură metabolică, antiinflamatoare, antialergică şi imunosupresoare.

După comunicarea lui Ph. Hench (1948) despre efectul curativ strălucit al cortizonului în faza acută a artritei reumatoide, glucocorticoizii au ocupat un loc important în terapia unor boli, în care procesul inflamator are semnificaţie patogenică predominantă.

Principalul ***glucocorticoid*** fiziologic este **hidrocortizonul** sau **cortizolul,** care este produs în zona fasciculată şi reticulară a corticosuprarenalei, pornind de la colesterol. Cantitatea secretată este de 20-25 mg/zi, cu un maxim al secreţiei între orele 05.00 – 08.00 dimineaţa şi cu un minim al secreţiei după orele 24.00. În condiţii de stres, solicitare fizică, frig, infecţii, dureri intense etc., secreţia zilnică se dublează.

Hidrocortizonul circulă în sânge legat în proporţie de 90% de proteinele plasmatice, în principal de o alfa$_2$-globulină specifică, numită transcortina sau CBG (*corticosteroid binding globuline*).

Metabolizarea **hidrocortizonului** se realizează predominant hepatic prin hidroxilare, iar timpul de înjumătăţire plasmatică variază între 60-90 minute. Metaboliţii rezultaţi sunt eliminaţi renal, în principal sub formă conjugată.

Hidrocortizonul se poate considera ca reglator natural (inhibitor) al reacțiilor inflamatorii, substituenții sintetici depășesc esențial hormonul suprarenalelor după activitate. Căutarea substituenților sintetici cu efecte adverse reduse continuă. Preparatele existente se pot diviza după mai multe principii.

Clasificarea glucocorticoizilor

I. După durata acțiunii:

1. ***De durată scurtă*** ($T_{1/2}$ – 8-12 ore): cortizon, hidrocortizon.
2. ***De durată intermediară*** ($T_{1/2}$ – 12-36 ore): prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolonă.
3. ***De durată lungă*** ($T_{1/2}$ – 36-54 ore): dexametazonă, betametazonă.

II. Din punct de vedere al **potenței** acțiunii **antiinflamatoare** și **glucoreglatoare** (care nu pot fi separate), glucocorticoizii se împart în 3 categorii:

1. ***Cu potență mică*** (unitate de doză 20-25 mg): cortizon, hidrocortizon.
2. ***Cu potență intermediară*** (unitate de doză 4-5 mg): prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolonă, fluocortolon.
3. ***Cu potență mare*** (unitatea de doză 0,6-0,75 mg): betametazonă, dexametazonă.

III. După raportul dintre efectele antiinflamator-glucoreglator și cel de retenție a sării și apei se disting:

1. ***Glucocorticoizii care au atât efect antiinflamator și glucoreglator, cât și efect de retenție a apei și sării***: cortizon, hidrocortizon.
2. ***Glucocorticoizii cu efect antiinflamator marcat și de retenție a sării și apei slab***: prednisonul, prednisolon, metilprednisolon.
3. ***Glucocorticoizii cu efect antiinflamator marcat, lipsiți practic de efect de retenție a sării și apei***: triamcinolonă, dexametazonă, betametazonă, fluprednisolon.

Clasificarea glucocorticoizilor în funcție de modul de administrare

I. **Pentru administrare orală:** betametazonă, dexametazonă, cortizon, metilprednisolon, prednisolon, prednison, triamcinolonă, fludrocortizon.

II. **Preparatele pentru utilizarea intramusculară, intravenoasă, intraarticulară**: a) forme obișnuite: hidrocortizon, hidrocortizon hemisuccinat sodic, prednisolon hemisuccinat sodic, metilprednisolon hemisuccinat sodic, dexametazonă fosfat sodică, betametazonă fosfat sodică; b) depoforme (cu acțiune prolongată): acetat de metilprednisolon, acetonid de triamcinolonă, soluții de Diprospan®, Diprofos®, Flosteron® (componența: betametazonă fosfat disodică și betametazonă dipropionat).

III. **Glucocorticoizii inhalatorii pentru tratamentul astmului bronșic:** acetonid de triamcinolonă, beclometazonă, budesonid, flunisolid, fluticazon.

IV. **Preparatele pentru uz extern în practica dermatologică:**
a) preparate de componență simplă: hidrocortison (unguent, cremă), hidrocortizon butirat (unguent, cremă, loțiune, emulsie), prednisolon (unguent), mazipredon (unguent), aceponat de metilprednisolon (unguent),

acetonid de triamcinolonă (unguent, cremă), acetonid de fluocinolon (unguent, cremă, loțiune), halometazon (unguent, cremă), betametazonă dipropionat (unguent, cremă, gel), budesonid (unguent, cremă), fluocortolon (unguent, cremă), mometazon (unguent, cremă, loțiune);

b) preparate combinate: unguent Oxicort[R] (componență: hidrocortizon, oxitetraciclină); unguent Sulfodecortam[R] (componență: hidrocortizon, sulf precipitat); unguent Dermozolon[R] (componență: prednisolon, cliochinol – antiseptic); unguent Micozolon[R] (componență: maziprezon, miconazol); aerosol „Polcortolon[R]" (componență: triamcinolonă, tetraciclină); unguent Sinalar N, Flucinar N[R] (componență: acetonid de fluocinolon, neomicină); unguent Lorinden C[R] (componență: flumetazon, cliochinol); unguent (cremă) Triderm[R] (componență: betametazonă dipropionat, gentamicină, clotrimazol) etc.

V. **Preparatele utilizate în bolile ORL:** clorhidrat de prednisolon (suspensie); picături Garazon[R] (componența: betametazon fosfat disodic, gentamicină); beclometazon, triamcinolonă (nazacort-aerosol); flunisolid, fluticazon, mometazon, picături Sofradex[R] (componență: dexametazonă fosfat sodică, gramicidină, framicetină).

VI. **Preparatele folosite în oftalmologie:** hidrocortizon (unguent); clorhidrat de prednisolon (suspensie); acetat de prednisolon (suspensie); dexametazonă fosfat sodică (soluție); fluorometolon (suspensie); dezonid (unguent, picături), fluorocortison; picături Sulfanizolon[R] (componență: acetat de prednisolon, sulfacetamidă); picături Sofradex[R], unguent și picături Eubetal[R] (componență: betametazonă fosfat disodică, cloramfenicol, tetraciclină, colistină) etc.

VII. **Preparatele utilizate în proctologie (pentru tratamentul hemoroizilor și altor boli în zona anorectală):** supozitoare (capsule) și unguent Proctosedil[R] (componență: hidrocortizon, framicetină, esculozid – preparat din castan sălbatic); supozitoare și unguent Posterizan forte[R] (componența: hidrocortizon, extract din tulpinile de Colibacil); supozitoare Proctozorin Teva[R] (componența: hidrocortizon, alantoin, benzocaină, mentol, oxid de zinc, acetotartrat de aluminiu); unguent Aurobin[R]; supozitoare (unguent) Ultraproct[R] etc.

Din punctul de vedere al **mecanismului de acțiune**, glucocorticoizii străbat ușor membranele celulare, datorită liposolubilității lor, se cuplează cu un receptor citoplasmatic, iar ***complexul glucocorticoid-receptor*** străbate membrana nucleară și se fixează pe lanțurile ADN, determinând o amplificare a transcripției, cu formare de ARNm, care inițiază formarea de noi proteine responsabile de efectele specifice ale glucocorticoizilor. De asemenea, ei acționează asupra receptorilor membranari, cu stabilizarea membranelor celulare, lizozomale și mastocitare și a membranelor celulelor musculare netede vasculare.

Introducerea hidrocortizonului (sau sporirea producerii de glandele proprii) provoacă modificări caracteristice în metabolismul glucidic, proteic, lipidic și hidroelectrolitic. Preparatul acționează asupra funcției sistemului cardiovascular, rinichi-

lor, muşchilor scheletici, sistemului nervos central. Efectele metabolice numeroase ale hormonului sunt legate de activarea unor enzime şi de inhibarea altora. Pentru hidrocortizon, ca şi pentru alţi hormoni steroidieni, este caracteristic evoluţia lentă a acţiunii asupra proceselor plastice şi metabolismului energetic.

Glucocorticoizii sunt elemente importante în mecanismele de adaptare ale organismului la stres, adică de adaptare a organismului la condiţiile extreme de mediu. Ei provoacă modificari în funcţiile enzimatice care asigură mobilizarea îndelungată a rezervelor energetice pe calea comutării diferitelor tipuri de metabolism către catabolism. Sub influenţa glucocorticoizilor se accelerează neoformarea enzimelor catabolismului (transaminazelor, oxidazelor etc.), care asigură utilizarea aminoacizilor şi lipidelor în metabolismul energetic, de asemenea, a enzimelor gluconeogenezei, glucozo-6-fosfotazei, glicogensintetazei, ceea ce asigură îmbunătăţirea de lungă durată a necesarului de glucoză al diferitelor organe.

Efectele asupra metabolismului glucidic. Glucocorticoizii au rol esenţial în menţinerea homeostaziei glucidice în condiţii de criză a organismului, au rol esenţial în menţinerea nivelului normal al glicemiei şi în aprovizionarea SNC cu glucoză, stimulează neogluconeogeneza din aminoacizi, scad utilizarea glucozei în ţesuturile prin scăderea penetrării celulare şi deprimarea oxidării aerobe a glucozei, stimulează glicogeneza hepatică şi musculară (prin activarea glicogensintetazei).

Efectele asupra metabolismului lipidic. Glucocorticoizii stimulează lipoliza cu creşterea concentraţiei plasmatice a trigliceridelor, acizilor graşi şi colesterolului, dar, prin secreţie reactivă de insulină, ca urmare a hiperglicemiei, se produce şi o stimulare a lipogenezei, care conduce distribuirea caracteristică a ţesutului adipos la nivelul feţei, gâtului şi rădăcinii membrelor (sindrom Cushing).

Efectele asupra metabolismului proteic. Cu excepţia hepatocitului, glucocorticoizii stimulează catabolismul proteic în toate celulele, cu creşterea titrului de aminoacizi şi cu negativarea balanţei azotate. Glucocorticoizii scad asimilarea azotului alimentar şi cresc eliminarea cu urină a ureei, creatininei, acidului uric şi aminoacizilor. În majoritatea organelor are loc inhibarea sintezei proteice şi ca consecinţă se inhibă regenerarea fiziologică, mai ales, a elementelor mucoasei gastrointestinale şi la folosirea îndelungată preparatelor este posibilă apariţia ulceraţiilor. Glucocorticoizii împiedică creşterea granulaţiilor, pătrunderea capilarelor, cicatrizarea plăgilor, multiplicarea şi maturizarea fibroblastelor, sinteza colagenului şi condroitin-sulfatului. Spre deosebire de alte organe, în ficat glucocorticoizii provoacă efect anabolizant, dar nu catabolizant. Ei induc sinteza proteinelor structurale şi funcţionale în hepatocite datorită stimulării biosintezei ARNm şi ARNr în nuclee. Datorită creşterii biosintezei proteice în ficat şi acumulării de lipide cresc masa şi dimensiunile acestui organ.

Efecte asupra metabolismului hidro-electrolitic. Glucocorticoizii prezintă slabe efecte de tip mineralocorticoid, determinând retenţia de ioni de sodiu şi de apă şi pierderea de ioni de potasiu şi hidrogen, scad absorbţia şi cresc eliminarea de ioni de calciu.

Glucocorticoizii participă în procesele de dezvoltare generală a organismului şi în diferenţierierea celulară şi tisulară. Experimental s-a demonstrat acţiunea sti-

mulatoare a lor asupra formării țesutului alveolar pulmonar, a glandelor mamare, retinei, mielinei cerebrale. Glucocorticoizii cresc sinteza surfactantului în plămânii fătului și nou-născuților. Cu vârsta, cantitatea de proteine-receptori ai glucocorticoizilor în pulmoni treptat se micșorează.

Glucocorticoizii sunt necesari pentru ***activitatea normală a sistemului cardiovascular***. În insuficiența corticosuprarenală cu scăderea sintezei de glucocorticosteroizi arterele și capilarele pierd capacitatea de a reacționa la impulsurile vasoconstrictoare simpatice și la acțiunea vasoconstrictoare a catecolaminelor. Scade debitul cardiac. Glucocorticoizii mențin stabilitatea membranei capilare și micșorează permeabilitatea pentru partea lichidă sanguină și elementele figurate din patul vascular, evoluția edemului tisular. Glucocorticoizii reduc permeabilitatea barierei hemato-encefalice pentru toxine, acțiunea lezantă a surplusului de catecolamine asupra vaselor și cordului. Glucocorticoizii participă la asigurarea structurii și funcției normale a mușchilor, asigurând aportul de glucoză și restabilirea rezervei de glicogen în perioada postlucrului. La aceasta contribuie influența pozitivă a hormonului asupra circulației sanguine, inclusiv asupra microcirculației, în mușchi și asupra balanței electrolitice.

Glucocorticoizii contribuie la ***funcționarea normală a SNC***. Ei manifestă acțiune pozitivă asupra psihicului și reacțiilor comportamentale, îmbunătățesc starea psihică, însă la folosirea îndelungată a dozelor mari cu scopuri curative, glucocorticoizii pot provoca euforie și insomnie, amplifică reacțiile psihotice la persoanele cu dereglări psihice.

Efecte sanguine. Glucocorticoizii au ***efect limfolitic***, în scăderea limfocitelor circulante, ca urmare a deprimării sintezei proteice la nivelul timusului, ganglionilor limfatici și splinei. Numărul de limfocite scade cu până la 70%, prin redistribuirea lor către depozite (ganglioni, splina). Prin același mecanism de redistribuire, scade numărul bazofilelor, eozinofilelor și monocitelor.

Glucocorticoizii determină ***leucocitoză*** marcată prin facilitarea trecerii limfocitelor din măduva hematoformatelor în circulație, cât și prin scăderea migrării lor către alte țesuturi.

Numărul de eritrocite și valorile hemoglobinei cresc ușor, iar durata de viață a hematiilor este prelungită.

Glucocorticoizii determină creșterea coagulabilității și scăderea VSH.

Efecte oculare, urmare a aplicării locale, constau în creșterea presiunii intraoculare. Administrarea sistemică îndelungată poate provoca, mai ales, la tineri, ***cataractă subcapsulară posterioară*** ireversibilă, cu pierderea consecutivă a vederii.

Efecte antiinflamatorii. Glucocorticoizii realizează efect antiinflamator marcat, superior celui produs de antiinflamatoarele nesteroidiene, ce interesează toate fazele procesului inflamator. Aceste substanțe inhibă toate tipurile de reacție inflamatorie. Ei determină deprimarea sintezei mucopolizaharidelor, stabilizează membranele lisozomale și membranele pereților capilari, împiedică migrarea leucocitelor și fagocitoza, deprimă multiplicarea fibroblaștilor și sinteza colagenului, cu inhibarea formării țesutului de granulație în etapele târzii ale inflamației. Glucocorticoizii induc sinteza unei proteine cu proprietăți antiinflamatoare denumite lipocortină. Aces-

te proteine inhibă activitatea fosfolipazei A2, enzimă esențială pentru eliberarea din fosfolipidele membranare a acidului arahidonic și a altor acizi grași polinesaturați monocarboxilici care sunt precursori în sinteza de icosanoizi. Este astfel inhibată atât sinteza de icosanoizi ciclooxigenazici, cât și sinteza de icosanoizi lipooxigenazici (în principal leucotriene). Astfel, acțiunea antiinflamatoare a glucocorticosteroizilor este mai complexă decât acțiunea antiinflamatoarelor nesteroidiene.

Efecte antialergice. Sunt obținute ca rezultat al deprimării sistemului imun și a efectului antiinflamator, în urma împiedicării sintezei interleukinei 2 și limfokinelor (factor chemotactic, factor de proliferare a limfocitelor, factor de activare a macrofagilor, factor de permeabilizare a capilarelor) de către limfocitele T, urmare a scăderii proliferării acestora. Concomitent sunt diminuate consecințele inflamatorii ale reacției antigen – anticorp. Glucocorticoizii nu împiedică interacțiunea antigen-anticorp și nici eliberarea de histamină, însă scad sinteza de histamină, stabilizează membranele celulare și scad răspunsul tisular la histamină și față de antigen-anticorp.

Efecte imunosupresoare. Glucocorticoizii deprimă imunitatea celulară prin inhibarea eliberării de interleukina 2 din limfocitele T, împiedică acțiunea stimulatoare a interleukinei 2 asupra limfocitelor T citotoxice, inhibă eliberarea interleukinei 1 și a TNF din monocitele activate de antigen, împiedică amplificarea răspunsului imun de către interferonul G produs de limfocitele T activate.

Astfel, glucocorticoizii manifestă acțiune complexă și multilaterală asupra metabolismului energetic, proceselor plastice, asupra funcției unui șir de organe și sisteme. Unul sau alt aspect al acestei acțiuni poate deveni scopul utilizării glucocorticoizilor în multiple și diverse procese patologice. Se pot evidenția trei direcții principale, însă inepuizabile ale utilizării clinice a glucocorticoizilor: folosirea preparatelor în calitate de remedii antiinflamatoare, antialergice cu acțiune rapidă și marcată, de asemenea, în tratamentul șocului de diversă geneză, traumelor craniocerebrale ș.a.

Indicații. Glucocorticoizii sunt utilizați ca medicație de substituție în insuficiența corticosuprarenală cronică și ca medicație simptomatică în procese inflamatorii, alergice, boli autoimune etc.

Categorii de afecțiuni în care se administrează glucocorticoizii:

1. ***procese inflamatorii:*** reumatism articular acut cu cardită reumatismală, artrite, poliartrită cronică evolutivă, artroze.
2. ***boli de sistem:*** lupus eritematos sistemic și alte colagenoze (artrita reumatoidă, periarterita nodoasă, sclerodermia etc.).
3. ***boli hepatice:*** hepatită cronică activă, ciroză, hepatită acută fulminantă.
4. ***boli digestive:*** colită ulcerativă, ileită terminală.
5. ***boli renale:*** glomerulonefrită, sindrom nefrotic.
6. ***afecțiuni hematologice:*** leucemii, limfoame, anemii hemolitice, aplastică, purpură trombocitopenică idiopatică.
7. ***afecțiuni oculare:*** uveite, iridociclite.
8. ***afecțiuni dermatologice:*** psoriazis, dermatită buloasă.
9. ***afecțiuni nervoase centrale:*** meningite și encefalite virale, tumori cerebrale, sindrom de hipertensiune intracraniană (pentru că reduce edemul cerebral).

10. ***reacții alergice grave:*** șoc anafilactic, edem Quncke, edem glotic, edem pulmonar acut toxic, starea de rău asmatic, rinite alergice, astmul bronșic.
11. ***transplant de organe:*** împiedică rejecția grefelor, prin efect imunosupresor.
12. ***stări de urgență cu risc vital:*** șoc, colaps cardiocirculator (deoarece determină umplere vasculară prin efect de retenție hidrosalină și potențează efectele vasoconstrictoare și cardiostimulatoare ale catecolaminelor).
13. ***ca tratament de substituție:*** în insuficiența corticosuprarenală cronică (boala Addison) și acută (sindrom Waterhaun – Friederichsen), în care se încearcă corectarea deficitului endogen de glucocorticoizi prin administrarea de doze echivalente cu secreția zilnică, mimând ritmul circadian de secreție și folosind medicamente cât mai apropiate de glucocorticoizii fiziologici.
14. ***traume craniocerebrale***, ictus.
15. ***infecții bacteriene și virale acute***, care decurg cu temperatură înaltă și intoxicație, condiție obligatorie în infecții – administrarea remediilor chimioterapice eficiente cu controlul bacteriologic minuțios. Glucocorticoizii diminuează toxicoza, febra, îmbunătățesc apetitul și starea subiectivă. Hormonoterapia trebuie să cuprindă numai perioada acută a infecției și să fie scurtă (4-7 zile).

Efecte adverse. Glucocorticoizii generează frecvent efecte adverse, adesea severe.

Cele mai importante efecte adverse sunt reprezentate de exagerarea efectelor metabolice și de posibilitatea instalării corticodependenței, prin deprimarea axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal. Pot să apară:

1. ***hiperglicemie***, cu posibilitatea dezvoltării unui diabet steroid *de novo*;
2. ***creșterea catabolismului proteic cu*** diminuarea proteinelor musculare și tegumentare și topirea maselor musculare (*miopatie corticozonică*) și fenilizarea tegumentelor, degradarea matricei proteice a oaselor cu risc crescut de fracturi la eforturi minime și necroză aseptică pe cap femural;
3. ***exagerarea efectelor asupra metabolismului lipidic*** duce la creșterea concentrației plasmatice a colesterolului, trigliceridelor și redistribuirea caracteristică a grăsimilor;
4. ***prin efect de retenție hidrosalină*** și creșterea eliminării ionilor de fosfor și calciu, pot apare edeme, hipokaliemie și litiază renală (necesită administrare de diuretice și clorură de potasiu);
5. ***crize hipertensive***, prin retenție hidrosalină (se administrează diuretice);
6. ***stimularea SNC***, cu insomnie, excitație corticală, convulsii și apariția de modificări psihice (nevroze, psihoze), care necesită administrare de deprimante ale SNC (hipnotice, anxiolitice, anticonvulsivante);
7. ***efecte adverse hematologice***: hipercoagulabilitate, cu risc de tromboză (necesită anticoagulante), scăderea rezistenței imune, cu favorizarea grefării unei infecții TBC;
8. ***efecte oculare***: creșterea presiunii intraoculare (risc de glaucom cortizonic) și favorizarea apariției cataractei;

9. ***efecte adverse digestive***: prin creşterea secreţiei de acid clorhidric şi deprimarea mecanismelor citoprotectoare, se poate constata reactivarea leziunilor ulceroase preexistente, întârzierea vindecării ulcerului, hemoragii digestive superioare, leziuni intestinale (necesită administrare de antisecretoare gastrice şi antacide);
10. ***efecte adverse endocrine***: administraţi în doze crescute şi pe perioade îndelungate, glucocorticoizii determină, deprimarea funcţională a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian prin mecanism feedback negativ, cu deprimarea secreţiei de glucocorticoizi endogeni din corticosuprarenală şi chiar hipotrofia glandei. Ca urmare, se instalează hipocorticioizii endogeni (prin deprimarea sintezei de glucocorticoizi) şi hipocorticism exogen, tradus prin sindrom Cushing iatrogen, osteoporoză, hiperglicemie, edeme, hipertensiune arterială etc. Suprimarea producţiei endogene ca urmare a tratamentului corticosteroid de durată va determina dependenţă de administrarea exogenă a hormonilor corticosteroizi (corticodependenţă) şi va fi urmată de semne de insuficienţă corticosuprarenală acută (Rebound cortizonic) la întreruperea bruscă a tratamentului (apatie, astenie, hipoglicemie, tendinţă de colaps, exacerbarea semnelor bolii tratate, rezistenţă scăzută la infecţii etc.). Pentru evitarea acestei situaţii, se recomandă administrarea celor mai mici doze de corticoizi, care realizează efectul terapeutic vizat, pe perioade cât mai scurte, preferabil dimineaţa, pentru a mima ritmul circadian diurn de secreţie şi scăderea progresivă a dozelor, după obţinerea beneficiului terapeutic. Dacă sunt necesare doze mari, se apelează la scheme de alternare a dozelor (doze duble, la intervale de 2 zile), pentru a permite reluarea funcţiei sistemului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal în zilele de pauză. Pentru a împiedica rebound-ul cortizonic, tratamentul nu se va întrerupe brusc, ci se va apela la scăderea treptată a dozelor;
11. ***reţinerea creşterii copiilor***;
12. ***vasculite***;
13. ***acutizarea infecţiei cronice***, generalizare infecţiei latente;
14. ***la utilizarea topică***: atrofia epidermei, dermei şi ţesuturilor subcutanate, hemoragii punctiforme, dermatită perorală, activarea infecţiei secundare.

Steroizii naturali – **cortizonul şi hidrocortizonul** – care au întreg spectrul de acţiune al hormonilor corticosuprarenali, sunt de elecţie ca medicaţie de substituţie în insuficienţa suprarenală. De asemenea, sunt avantajoşi în condiţii de şoc – colaps, unde acţiunea de retenţie hidrosalină este favorabilă. Ei trebuie evitaţi în toate situaţiile în care retenţia hidrosalină este dăunătoare – hipertensiune arterială, insuficienţă cardiacă. Steroizii de sinteză, care au efect de retenţie hidrosalină slab sau nul, sunt avantajoşi în bolile inflamatorii şi pot fi utilizaţi (cu precauţie) la hipertensivi şi cardiaci.

Steroizii cu durată de acţiune medie sunt mai avantajoşi pentru tratamentul de durată, în afecţiuni inflamatorii şi alergice. Durata lungă de acţiune determină o deprimare marcată a sistemului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, deci, risc

mare de insuficiență suprarenală și corticodependență – glucocorticoizii din această categorie nu sunt potriviți pentru tratamente prelungite.

Cortizonul este un glucocorticoid fiziologic. În organism este transformat la nivelul ficatului în hidrocortizon, formă activă biologic. Posedă toate acțiunile caracteristice hormonilor naturali: acțiune asupra metabolismului glucoproteic, acțiune de reținere a sării și apei, acțiune antiinflamatoare. Este avantajos ca medicație de substituție în insuficiența corticosuprarenală, în administrare internă. Se folosește ca atare și sub formă de acetat. În situațiile în care nu este posibilă folosirea căii orale (de exemplu la gastroenterite severe), se injectează intramuscular, sub formă de suspensie apoasă. Cortizonul este practic inactiv în aplicații sau injecții locale. Contraindicațiile obișnuite nu sunt valabile sau au un caracter relativ, în condițiile tratamentului cortizonic în scop substitutiv.

Hidrocortizonul este principalul glucocorticoid fiziologic. Are acțiune asupra metabolismului glucoproteic, acțiune antiinflamatoare și produce retenție hidrosalină. Utilizarea este limitată la tratamentul de substituție al insuficienței corticosuprarenale. Contraindicațiile obișnuite nu sunt valabile sau sunt relative în cazul tratamentului de substituție.

Hidrocortizonul acetat se folosește sub formă de suspensie apoasă în injecții locale. Se absoarbe lent, realizând un efect local prelungit. Este indicat pentru efectul antiinflamator, în injecții intraarticulare, intraligamentare, periarticulare, epidurale, intrarahidiene, la nivelul ochiului – subconjuctival, intracamerular sau retrobulbar, transtimpanic, intrasinuzal, submucos, în seroase. Injecțiile trebuie făcute în condiții de asepsie riguroasă. Contraindicațiile sunt cele obișnuite pentru glucocorticoizi, considerând absorbția de la locul injecției. Există preparate de hidrocortizon acetat pentru aplicații locale, de uz dermatologic și oftalmologic. **Hidrocortizonul sodiu succinat** sau **hidrocortizonul hemisuccinat** este un preparat hidrosolubil (la pH alcalin) se introduce intravenos în injecții sau perfuzii, fiind de ales în situațiile de urgență. Este indicat în stările de șoc, edem laringian, insuficiență respiratorie acută, rău astmatic, meningită acută, criză addisoniană, edem pulmonar toxic, edem Quncke, encefalită acută. În general tratamentul este de scurtă durată, trecând, în continuare, dacă este cazul, la administrarea orală. Contraindicațiile sunt relative, considerând riscurile mari legate de gravitatea afecțiunii tratate. Diabetul grav, ulcerul evolutiv, psihozele, tuberculoza activă, unele infecții virale (varicelă, herpes cornean etc.) impun evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc.

Prednisonul are o potență mai mare decât corticozonul și hidrocortizonul, privind efectul antiinflamator și glucoreglator – 5 mg prednison au aceeași intensitate de acțiune ca 20 mg hidrocortizon și 25 mg cortizon (administrate oral). Efectul de retenție hidrosalină, de tip mineralocorticoid, este slab. Durata de acțiune este ceva mai lungă decât cea a glucocorticoizilor naturali. Prednisonul este practic ineficace topic. Forma activă în organism este prednisolonul, în care se transformă în ficat. Prednisonul este larg folosit pentru efectele generale antiinflamator și antialergic, limfolitic, de susținere a organismului în condiții de criză. Reacțiile adverse și contraindicațiile sunt cele obișnuite medicației cortizonice.

Prednisolonul are proprietăți asemănătoare prednisonului, fiind utilizat îndeo-

sebi pentru efectul antiinflamator. Se administrează oral în aceleaşi doze. Este eficace şi în aplicaţii locale – preparat pentru uz dermatologic sau oftalmologic. **Prednisolonul acetat** se administrează oral, se injectează local sub formă de suspensie sau se aplică la nivelul pielii sau ochilor – unguente sau colire.

Prednisolonul sodiu succinat şi prednisolonul sodiu fosfat sunt preparate hidrosolubile, care pot fi administrate intravenos. Sunt preferabile în situaţii de urgenţă.

Triamcinolona este derivatul prednisolonului. Potenţa este ceva mai mare, dozele echivalente fiind de 4 mg triamcinolonă şi 5 mg prednisolon. Este practic lipsită de efecte de tip mineralocorticoid. Durata de acţiune este ceva mai mare decât pentru prednisolon. Provoacă efectele nedorite şi are contraindicaţiile obişnuite medicaţiei cortizonice. Riscurile legate de retenţia hidrosalină sunt neglijabile. S-a semnalat o frecvenţă mai mare de miopatie. Se administrează oral, în aceleaşi doze. Sub formă de suspensie apoasă se injectează intramuscular, având efect prelungit.

Triamcinolona acetonid, în suspensie apoasă, injectată intramuscular, are efect prelungit. Există şi preparate locale dermatologice – unguente, creme, loţiuni – care conţin triamcinolonă acetonid.

Dexametazona este un glucocorticoid de sinteză cu potenţă mare – efectul antiinflamator al unei doze de 0,75 mg este echivalent cu cel a 5 mg prednison. Nu provoacă practic retenţie hidrosalină. Timpul de înjumătăţire plasmatic este de 3 ore. Are efect de lungă durată - 36-54 ore, deprimând continuu funcţia hipofizo-corticosuprarenală, ceea ce face ca administrarea îndelungată să nu fie recomandabilă. Dexametazona este utilă ca test diagnostic pentru hiperfuncţia corticosuprarenală – testul de supresie. **Dexametazona acetat** în suspensie apoasă poate fi injectabilă local. **Dexametazona sodiu fosfat** este un derivat hidrosolubil. Se injectează intravenos sau intramuscular, fiind indicată în cazurile care necesită tratament cortizonic de urgenţă. După obţinerea efectului dorit se trece la calea orală. Soluţia poate fi injectată şi local – intraarticular, intralezional sau în infilatraţii ale ţesuturilor moi. Există şi preparate pentru uz oftalmologic şi dermatologic.

Utilizarea glucocorticoizilor în stomatologie este limitată şi intraversată. Glucocorticoizii sunt utilizaţi în tratamentul ulceraţiilor bucale recidivante şi alte leziuni ale mucoasei bucale ca: lichen eroziv plan, eritem polimorf şi pemfigus, mai ales sub formă topică (*triamcinolonă acetonid* 0,1%, *betametazonă sodiu fosfat* 0,1% ca spray etc.), uneori chiar injectări intralezionale (*triamcinolonă hexacetonid*, *hidrocortizon acetat*). Sistemic, se utilizează *prednison* sau *prednisolon*. În practica stomatologică preparatele, care conţin glucocorticoizi, se utilizează local în tratamentul pulpitelor şi periodontitelor, parodontitelor, bolilor mucoasei bucale de caracter inflamator şi alergic. În inflamaţia pulpei dentare se aplică adesea preparate cu antibiotic şi corticosteroid în canalul dentar, deşi eficacitatea terapeutică nu este bine stabilită.

În dureri ale articulaţiei temporomandibulare (artrite, artroze) se poate injecta intraarticular hidrocortizon acetat sau prednisolon, fără însă a se repeta datorită riscului de deteriorare a suprafeţei articulare.

În paralizia facială unilaterală, care de obicei este de etiologie necunoscută, dar uneori – virală, se poate administra sistemic prednisolon, în primele zile de la debut.

Administrarea prednisolonului pe cale orală se poate face în perioada imediată postoperatorie în zona dentară, sub formă de cure scurte de 5-7 zile, cu doze în general reduse.

În şocul anafilactic, care poate să se instaleze în cabinetul stomatologic după diverse substanţe utilizate terapeutic, se administrează, de asemenea, hidrocortizon hemisuccinat 100 mg intravenos, doza care se poate repeta la nevoie (vezi tab. 62).

Tabelul 62

Preparatele antiinflamatoare

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Acid acetilsalicilic Acidum acetylsalicylicum	Comprimate, câte 0,25; 0,3; 0,325; 0,5; 0,75 g.	Câte 1-4 comprimate de 3-4 ori pe zi (după mese).
2.	Acetaminofen Acetaminophenum	Comprimate (capsule), câte 0,2; 0,325 şi 0,5 g. Supozitoare câte 0,125; 0,25; 0,3; 0,5 şi 1,0 g. Suspensie 2,4% câte 60 ml şi 100 ml. Sirop 4% câte 100 ml.	Câte 0,2-0,5 de 2-3-4 ori pe zi. Câte 1 supozitor intrarectal de 4 ori pe zi. Câte ½ - 1 linguriţă de 2-3 ori pe zi.
3.	Fenilbutazon Phenylbutazonum	Comprimate, câte 0,05; 0,15 g. Soluţie 20% în fiole, câte 3 ml. Unguent 5% câte 20,0g.	Câte 1 comprimat de 3-4 ori pe zi (în timpul mesei sau după mese). Intramuscular profund, câte 1,5-3 ml. De aplicat pe porţiunile afectate (fără a frecţiona).
4.	Metamizol sodic Metamizolum natricum	Comprimate câte 0,5 g. Soluţie 25% şi 50% în fiole, câte 1 ml; 2 ml; 5 ml. Supozitoare, câte 0,65 şi 1,0 g.	Câte ½-1 comprimat de 2-3 ori pe zi (după mese). Intramuscular (intravenos lent), câte 1-2 ml de 2-3 ori pe zi. Câte 1 supozitor în rect, de 1-4 ori pe zi.
5.	Indometacină Indomethacinum	Comprimate (capsule, drajeuri), câte 0,025 şi 0,05 g. Comprimate retard câte 0,075 g. Soluţie 3% în fiole, câte 1 ml şi 2 ml. Supozitoare, câte 0,05 şi 0,1 Unguent (gel, aerosol) 5% şi 10%, câte 30,0; 40,0; 50,0 şi 100,0 g.	Câte 1 comprimat de 2-4 ori pe zi (în timpul mesei sau după mese). Câte 1 comprimat de 1-2 ori pe zi. Intramuscular, câte 1-2 ml de 1-2 ori pe zi. Câte 1 supozitor în rect, de 1-2 ori pe zi. De fricţionat în articulaţia afectată de 2 ori pe zi.

6.	Ibuprofen Ibuprofenum	Comprimate (drajeuri), câte 0,2; 0,4; 0,5; 0,6 şi 0,8 g. Comprimate retard, câte 0,8 şi capsule retard câte 0,3 şi 0,4 g. Unguent (cremă, gel) 5%, câte 20,0; 50,0 şi 100,0 g. Flacoane cu suspensie 25% (pentru copii), câte 100 ml	Câte 0,4-0,8 de 3 ori pe zi. Câte 1 comprimat (capsulă) de 2-3 ori pe zi De fricţionat în articulaţia afectată de 2-3 ori pe zi. De utilizat de 3 ori pe zi. De dozat cu consideraţia vârstei în conformitate cu instrucţiunea.
7.	Diclofenac Diclofenacum	Comprimate (drajeuri) câte 0,025 şi 0,05 g. Drajeuri (comprimate, capsule) retard câte 0,1g. Soluţie 2,5% în fiole, câte 3 ml şi soluţie 3,75%, câte 2 ml. Supozitoare câte 0,025; 0,05 şi 0,1 g. Unguent (cremă, gel) 1%, câte 15,0; 20,0; 25,0; 30,0; 40,0; 50,0 şi 100,0 g. Soluţie 0,1%, câte 5 ml în flacoane.	Câte 1-2 comprimate, de 2-3 ori pe zi (în timpul mesei sau după mese). Câte 1 drajeu (comprimat, capsulă) 1 dată pe zi (nemasticate). Intramuscular, câte 2-3 ml de 1-2 ori pe zi. Câte 1 supozitor în rect (pe noapte). De aplicat pe porţiunea afectată de 2-4 ori pe zi. În sacul conjunctival, câte 1 picătură de 3-5 ori pe zi.
8.	Ketoprofen Ketoprofenum	Capsule (comprimate), câte 0,05 şi 0,15 g. Comprimate retard câte 0,15 şi 0,2 g. Soluţie 5% şi 10% în fiole, câte 1 ml şi 2 ml. Supozitoare, câte 0,1 g. Cremă (unguent, gel) 2,5% şi 5%, câte 30,0; 60,0 şi 100,0 g. Soluţie 5% în flacoane (spray), câte 50 ml.	Câte 1 capsulă (comprimat) de 3 ori pe zi (în timpul mesei). Câte 1 comprimat dimineaţa (în timpul mesei sau după mese, nemasticat) sau de 2 ori pe zi. Intramuscular, câte 1-2 ml de 1-2 ori pe zi. Câte 1 supozitor în rect, de 1-2 ori pe zi. De aplicat pe articulaţia afectată, de 3-4 ori pe zi. Idem.
9.	Ketorolac Ketorolacum	Comprimate, câte 0,005 şi 0,01 g. Soluţie 1,5% şi 3% în fiole, câte 1 ml.	Câte 2-3 comprimate, de 4-6 ori pe zi. Intramuscular (intravenos), câte 1 ml (până la 4-6 ori pe zi).

Continuare tabelul 62

10.	Meloxicam Meloxicamum	Comprimate, câte 0,0075 și 0,015 g. Supozitoare, câte 0,015 g.	Câte 1 comprimat 1 dată pe zi (în timpul mesei, nemasticat). Câte 1 supozitor în rect, 1 dată pe zi.
11.	Piroxicam Piroxicamum	Comprimate (capsule), câte 0,01 și 0,02 g. Supozitoare, câte 0,01 și 0,02 g. Soluție 2%, câte 1 ml și 2 ml. Gel (cremă) 0,5% și 1%, câte 35,0 și 50,0 g.	Câte 1 comprimat (capsulă), 1 dată pe zi (în timpul mesei sau după mese). Câte 1-2 supozitoare în rect, 1-2 ori pe zi. Intramuscular câte 1-2 ml, 1 dată pe zi. De aplicat pe porțiunile afectate, de 3-4 ori pe zi.
12.	Celecoxib Celecoxibum	Capsule, câte 0,1 și 0,2.	Câte 1 capsulă, de 2 ori pe zi (după mese).
13.	Hidrocortizon Hydrocortizonum	Suspensie 2,5%, câte 2 ml și 5 ml în fiole (flacoane). Flacoane, câte 0,5 g substanță uscată Comprimate, câte 0,005; 0,01 și 0,02 Unguent oftalmic 0,5%, câte 2,5 și 3,0; 1% și 2,5% câte 2,5 g. Unguent (cremă) 1%, câte 5,0; 10,0 și 20,0; 5%, câte 5,0 și 20,0 g.	În cavitatea articulară câte 0,2-0,3 ml 1 dată pe săptămână. Intramuscular, câte 1-2 ml de 1-2 ori pe zi. Intern (regimul de dozare depinde de indicații). Retropalpebral, de 1-3 ori pe zi. Pe suprafața afectată, de 1-3 ori pe zi.
14.	Prednisolon Prednisolonum	Comprimate, câte 0,001; 0,005; 0,02 și 0,05 g. Unguent 0,5%, câte 10,0 și 20,0 g. Flacoane soluție 0,5% - 5 ml.	Câte 1-2 comprimate, de 2-3 ori pe zi. De aplicat pe suprafața afectată, de 1-3 ori pe zi. Picături oftalmice.
15.	Triamcinolonă Triamcinolonum	Comprimate, câte 0,004 g. Fiole (flacoane) suspensie 4% și 8%, câte 1 ml. Unguent (cremă) 0,025% și 0,1% câte 15,0; 25,0 și 30,0 g. Aerosol dozat în flacoane (într-un flacon – 100; 120 și 240 doze; 1 doză – 0,000055 și 0,0001 g preparat).	Câte ½-1 comprimat, de 1-4 ori pe zi (doza depinde de boală). Intramuscular (profund), câte 1,5-2ml 1 dată în 2-3 săptămâni. De aplicat pe porțiunea afectată, de 1-3 ori pe zi. Inhalator, câte 1-2 doze, de 3 ori pe zi.

Continuare tabelul 62

16.	Dexametasonă Dexamethasonum	Comprimate, câte 0,0005; 0,0015 şi 0,004 g. Flacoane suspensie 0,1%, câte 5 ml; 10 ml şi 15 ml.	Câte 1-2 comprimate, de 2-3 ori pe zi (în timpul mesei sau după mese; doza se determină de boală). Câte 1-2 picături în sacul conjunctival, de 4-5 ori pe zi. În ureche, câte 3-4 picături de 2-3 ori pe zi.
17.	Dexametasonă sodiu fosfat Dexamethasonum sodium phosphatum	Unguent, câte 3,5 g Fiole (flacoane), soluţie 0,4%, câte 1 ml şi 2 ml; 0,8% câte 1 ml. Flacoane, soluţie 0,1%, câte 5 ml; 10 ml şi 15 ml.	Retropalpebral, de 1-3 ori pe zi. Câte 1-5 ml intramuscular; intravenos (perfuzie cu 250 ml soluţie 0,9% de clorură sodică sau soluţie 5% de glucoză). Câte 1-2 picături în sacul conjunctival, de 4-5 ori pe zi.

Capitolul XV. ANTIALERGICELE. MEDICAMENTELE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL REACȚIILOR ALERGICE DE TIP IMEDIAT

Antagoniștii competitivi sau funcționali ai mediatorilor alergiei, de asemenea, substanțele capabile să împiedice eliberarea mediatorilor de către mastocite, au o importanță deosebită în tratamentul reacțiilor alergice de tip imediat.

Alergia este o reactivitate particulară, exagerată, specifică a unui organism față de o substanță, care în cantități comparabile, este inofensivă pentru subiecții normali. Alergia este o formă de manifestare a reacțiilor imunobiologice și este dependentă de existența antigenelor și anticorpilor.

Antigen este orice substanță, care în contact cu un organism, poate antrena elaborarea de anticorpi specifici și genera un răspuns imun specific, interacționând cu anticorpii sau/și cu celulele sensibilizate. ***Imunogen*** este o substanță, care are capacitatea de a induce formarea anticorpilor sau sensibilizarea celulelor reactive. ***Anticorp*** este o substanță, care apare în organism ca urmare a contactului cu un antigen și care are proprietatea de a reacționa electiv cu acesta. Antigen propriu-zise (antigene) sunt molecule proteice, complexe, lipido-proteice, polizaharide. ***Haptenele*** (antigene incomplete) sunt substanțe susceptibile de a se combina numai cu anticorpi specifici preexistenți. Nu sunt antigenice, sunt incapabile de a antrena singure formarea anticorpilor, dar pot deveni antigene complete prin combinarea cu unele proteine. Unele medicamente (exemplu: penicilina, sulfamide, acidul acetilsalicilic, pirazolone, procaină etc.) sau diferite substanțe chimice pot fi haptene.

În evoluția diverselor tipuri de reacții alergice participă două mecanisme ale imunogenezei – umoral, datorat producerii de anticorpi și celular, în realizarea căruia participă multiplele celule imunocompetente. Este cunoscut că răspunsul imun se formează la interacțiunea dintre fagocite, limfocitele reglatoare (T-helpere și T-supresore), limfocitele efectoare (celulele T-citotoxice, B-celulele, producătoare de anticorpi) și unui șir de alte celule (inclusiv mastocite). Limfocitele, activate de antigen, de asemenea, monocitele și macrofagele produc compuși peptidici biologic activi, care reglează și sporesc răspunsul imun. Această grupă de compuși se numește ***citokine***. Citokinele, produse de către limfocite, adeseori sunt denumite ***limfokine***.

Citokinele includ: interleukinele (1-17), interferonii (α, β, γ), factorii colonostimulatori (granulocitar – macrofagal, granulocitar, macrofagal), factorul ce acționează asupra macrofagelor (factorul care inhibă migrarea macrofagelor - MIF), citotoxinele (factorul de necroză tumorală- α – TNF-α, limfotoxina etc.).

Anticorpii sunt produși în țesuturile limfatice și sunt de două tipuri: a) anticorpi umorali secretați de limfocitele formate în ganglioni și în foliculii limfatici

din tubul digestiv (limfocite B); b) anticorpi tisulari, produşi de limfocite de tip T (de origine timică). Din punct de vedere chimic anticorpi sunt imunoglobuline (Ig), clasificate în mai multe categorii (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE). Anticorpii apar în sânge în 4-10 zile de la contactul sensibilizant. Timpul care precede apariţia anticorpilor circulanţi liberi este numit perioada de inducţie sau faza de sensibilizare.

Dacă în organismul sensibilizat (purtător de anticorpi) vine din nou în contact cu antigenul, într-o anumită doză (declanşantă), are loc reacţia antigen-anticorp. Această reacţie determină eliberarea de anticorpi, acetilcolină, heparină, enzime etc.

Se poate spune, că rolul antigenelor nu este numai de a produce anticorpi specifici, dar şi cel de a activa sistemul inflamator al gazdei sau de a interveni în activarea complementului.

În marea lor majoritate alergenii sunt factori exteriori organismului, elemente din mediul extern şi sunt clasificaţi după originea lor, sau după calea de pătrundere în organism, astfel:

- Pneumoalergeni (polen, fungi atmosferici, praf de casă, de origine animală, păsări etc.);
- Alergeni alimentari şi digestivi (albuşul de ou, lapte de vacă, căpşuni, fragi etc.);
- Alergeni de insecte (veninuri de insecte);
- Alergeni medicamentoşi (antibiotice beta-lactamice, insulină, protamină, substanţe radiologice de contrast etc.);
- Alergeni chimici (profesionali sau nu).

Autocoizii (hormonii locali) sunt substanţe cu structuri chimice diferite, care se găsesc în mod normal în organism, ca atare (libere), sub formă inactivă (legată) sau ca precursori. Autocoidele participă la unele procese fiziologice şi intervin adesea împreună în diferite procese patologice (inflamaţii, alergii etc.). Denumirea grupului rezultă din cuvintele greceşti *autos* şi *akos* (substanţă activă, remediu). După structura lor chimică autocoizii se clasifică în:

a) amine biogene (histamină, serotonină);
b) polipeptide (bradikinină, kalidină, angiotensină); produşi ai endoteliului vascular (endotelină, oxid nitric);
c) lipide biologic active: - icosanoizi (prostaglandine, leucotriene, lipoxine, hepoxiline, isoprostani, tromboxani, prostaciclină etc.);
d) factorul care activează plachetele (PAF);
e) aminoacizi (acid glutamic, acid aspartic, glicină etc.).

Se deosebesc 4 tipuri de reacţii alergice, care au la bază o stare de hipersensibilizare: tip I, tip II, tip III şi tip IV. Cele 4 tipuri de sensibilizare pot fi foarte diferite unul de altul, alte ori mai multe tipuri pot fi implicate în acelaşi sindrom sau proces.

Reacţii de tip imediat sunt datorate interacţiunii antigenelor cu anticorpii, dependente de IgE. Producători de anticorpi sunt plasmocitele. Anticorpii citofili se fixează pe receptorii cu afinitate superioară a unui şir de celule (mastocite, bazofile etc.). Interacţiunea alergenului cu anticorpii duce la alterarea tisulară cu diverse grade de severitate (de la modificări funcţionale reversibile până la liză şi necroză). În evoluţia multor reacţii alergice de tip imediat un rol important îl joacă eliberarea din

mastocite şi bazofile a substanţelor biologic active ca histamina, leucotrienele LTC_4, LTD_4, LTB_4, LTE_4, bradikinina, serotonina, prostaglandinele, factorul de agregare plachetară etc.

Printre bolile recunoscute ca aparţinând **tipului I** citâm: şocul anafilactic, urticaria, bronhospasmul alergic, rinita şi conjunctivita alergică, edemul Quincke, purpura trombocitopenică medicamentoasă, dermatita atopică etc.

Tipul II – reacţia citotoxică sau citolitică. Haptena se combină cu o proteină constitutivă a celulei. Anticorpii liberi, circulanţi de tip IgG şi IgM sunt specifici pentru anumite structuri din celula agresionată şi care se comportă ca antigene (A_1) dând reacţii de tip antigen-anticorp. Tipul II de reacţii citotoxice se întâlneşte în clinică în anemiile hemolitice (formare autoimună sau după medicamente, agenţi infecţioşi care pătrund în organism), în leucopenii, purpura trombocitopenică.

Tipul II se asociază cu tipul III în nefrite, boala serului, astmul bronşic, unele alergii medicamentoase. Tipul II se asociază cu tipul IV în fenomenul rejecţiei de grefă, tiroidită, orhită acută.

Tipul III. Leziunile tisulare se dezvoltă datorită depunerii complexelor antigen-anticorp circulante capabile să acţioneze complementul în peretele vaselor şi ţesuturile perivasculare. Participă IgG şi IgM-anticorpii solubili şi antigenele în exces nepronunţat, realizând complexele antigen-anticorp, aşa cum se întâmplă în boala serului, unde complexele imune se depun în rinichi, inimă, vase sanguine, articulaţii, splină, unde poate apare distrugere vasculară şi necroză.

Intervenţia complementului, mastocitelor, bazofilelor şi a plachetelor prin secreţia de amine vasoactive explică faptul, că administrarea de antihistaminice şi metisergice ca tratament preventiv şi curativ reduce depunerea de complexe imune.

Sindromul de „tip boala serului" postmedicamentos se întâlneşte după penicilină, PAS, streptomicină. Sindromul clinic este evidenţiat după 1-3 săptămâni de la începutul tratamentului şi poate dura chiar după întreruperea lui încă 2 săptămâni, manifestat prin urticarie, febră, edem articular, astm etc.

Tipul III de reacţii alergice se întâlneşte deci în alergia medicamentoasă, alveolite, astm.

Tipul IV – denumită şi reacţie de hipersensibilizare mediată celular sau întârziată deoarece apare tardiv după acţiunea agresorului (A) şi pentru că induce un flux mare celular de limfocite sensibilizate ce eliberează limfokine.

Limfokine. Acestui tip de reacţie întârziată ca forme clinice, îi aparţin tuberculoza, fenomenul de rejecţie de grefă, dermatitele de contact (vezi tab. 63).

Tabelul 63

Tipuri de reacţii alergice

Tip	*Denumirea*	*Anticorpi*	*Exemple*	*Observaţii*
I	Anafilactică, reagin-mediată, tip imediat	IgE	Şoc anafilactic, edem laringian, urticarie acută, rinite alergice sezoniere şi perene, astm alergic, eczemă atopică, manifestări alergice digestive.	Reacţie mediată prin eliberarea histaminei din bazofile şi mastocite.

Continuare tabelul 63

II	Citotoxică	IgG IgM	Anemii hemolitice Unele leucopenii	Mediată prin reacţia antigen-anticorp la suprafaţa celulară. Implicarea complementului.
III	Complex antigen-anticorp (complexe circulante)	IgG	Boala serului Alveolită alergică extrinsecă	Mediată prin depunerea tisulară a complexelor antigen-anticorp. Implicarea complementului uneori.
IV	Întârziată, mediată celular, tip tuberculinic	Limfocite sensibilizate	Dermatită de contact. Alergii infecţioase de origine parazitară, virală, micotică, bacteriană.	Mediată prin migrarea locală a limfocitelor. Anticorp seric nedemonstrabil.

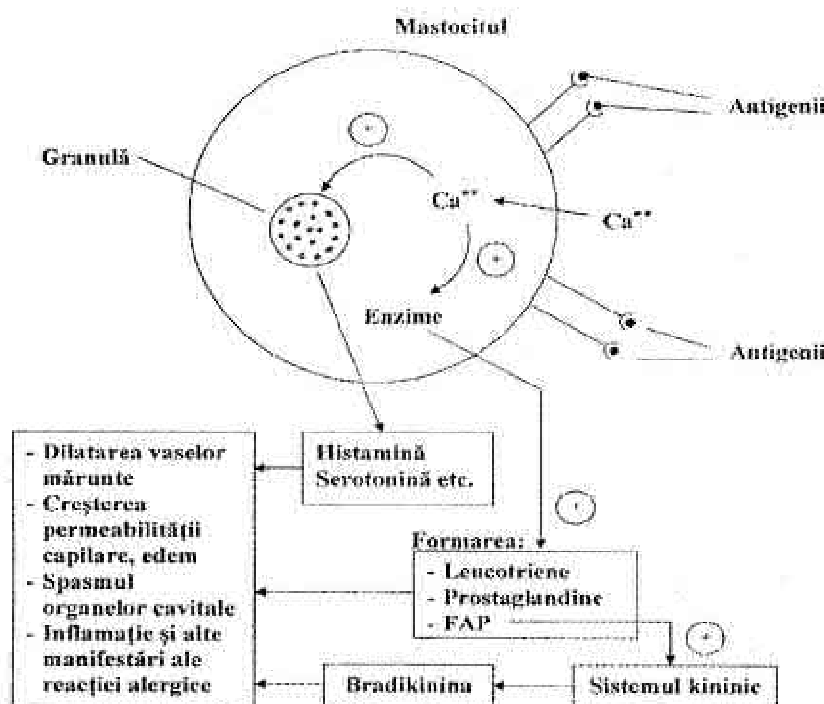


Fig. 20. *Schema patogeniei reacţiei alergice de tip imediat*

Tratamentul tulburărilor alergice

Terapia antialergică are la bază câteva principii generale:

a) eliminarea alergenului pe cât posibil;
b) măsuri de igienă ca: păstrarea curăţeniei pentru diminuarea acarienilor, a părului de animale de casă etc.;
c) tratamentul antialergic specific sau imunoterapia specifică cu alergen, cunoscută iniţial ca desensibilizare specifică (hiposensibilizare);

d) tratamentul nespecific în bolile alergice vizează combaterea modificărilor fiziopatologice prin mijloace care acţionează patogenic sau simptomatic, reducând astfel sau prevenind manifestările clinice.

Acestea sunt principiile generale de tratament al bolilor alergice. Totodată, farmacoterapia diferitor tipuri de alergii are specificul său.

Clasificarea preparatelor utilizate în alergiile de tip imediat

1. Remediile ce împiedică eliberarea histaminei şi altor substanţe biologic active din mastocitele sensibilizate şi bazofile. Se consideră că acest efect este parte componentă a acţiunii antialergice a glucocorticoizilor, cromoglicatului de sodiu, ketotifenului, nedocromilului sodic, aminofilinei.
2. Antagoniştii competitivi ai mediatorilor alergiei: H_1-antihistaminicele, blocantele receptorilor leucotrienici (zafirlucast, montelucast, pranlucast etc.).
3. Antagoniştii funcţionali ai mediatorilor alergiei:
   a) α, β şi β-adrenomimeticele: epinefrină, efedrină, fenoterol, hexoprenalină, orciprenalină, formoterol, izoprenalină, salmeterol, salbutamol, clenbuterol, terbutalină;
   b) M-colinoblocantele: atropină, platifilină, oxitropiu, ipratropiu etc.;
   c) Metilxantinele: aminofilină, spasmatropină, teofilină etc.;
   d) Spasmoliticele miotrope: papaverină, drotaverină;
   e) Glucocorticoizii: hidrocortizon, beclometazonă, cortizon, budesonid, prednisolon, flunisolid, fluticazonă, metilprednisolon, fluocortolonă, triamcinolonă, prednison, fluocinolonă, dexametazonă, betametazonă etc.;
   f) Preparatele care diminuează afectarea ţesuturilor:
1. Glucocorticoizii (vezi mai sus);
2. Antiinflamatoarele nesteroidiene.

Histamina. Antihistaminicele

Histamina este o amină biogenă care se formează în organism prin decarboxilarea histidinei sub acţiunea histidin-decarboxilazei. Este larg distribuită în organism. Se găseşte în structurile de contact cu mediul înconjurător, ce participă la dispozitivul de apărare al organismului împotriva agenţilor străini (tract digestiv, piele, plămâni), în ţesuturile cu dezvoltare rapidă, în unii neuroni. Majoritatea histaminei endogene se formează însă în mastocitele şi leucocitele bazofile, unde este depozitată în granule, alături de heparină şi ATP. Concentraţia plasmatică normală a histaminei este foarte redusa. Histamina endogenă are multiple funcţii fiziologice.

Histamina participă la evoluţia procesului inflamator acut de diversă (nu numai alergică) natură, producând hiperemia ţesuturilor, creşterea permeabilităţii vasculare pentru apă, proteine şi neutrofile, formarea edemului inflamator. Deopotrivă cu alte substanţe biologic active (bradikinina, serotonina, prostaglandinele etc.) histamina în cantităţi excesive produce dilatarea arteriolelor mici, reducerea contracţiei sfincterelor precapilare, deschiderea capilarelor cu „hemoragie în vasele proprii" ce conduce la scăderea tensiunii arteriale, ieşirea lichidului din patul vascular în ţesuturi şi evoluţia hipovolemiei.

Histamina funcționează ca neurotransmițător în anumite sinapse histaminergice din SNC. Histamina participă la realizarea efectelor vestibulare, în lucrul zonei declanșatoare a centrului de vomă, în mobilizarea sistemelor simpato-adrenale și hipofiză-adrenale în stres.

Extrem de important rol joacă veriga histaminică în reglarea activității secretorii și troficii mucoasei gastrice. Stimulează secreția gastrică de acid clorhidric. Histamina este factor local de reglare a microcirculației; favorizează procesele anabolice de creștere și reparare celulară; stimulează terminațiile senzitive de prurit și durere.

Efectele complexe ale histaminei sunt consecința acționării unor receptori specifici – **receptorii histaminergici**. S-a precizat existența a patru tipuri de receptori histaminergici:

- **H_1** – localizați în mușchiul neted bronhic, gastrointestinal și vascular (endoteliu), creier, ficat, limfocite, mastocite – a căror acționare produce bronhoconstricție, stimularea peristaltismului digestiv și vasodilatație. Acționarea receptorilor H_1 activează sistemul fosfolipază C/$IP_3$8DAG/CA^{++} (fosfolipază C/fosfatidilinozitol/diacilglicerol/calciu);
- **H_2** - localizați în peretele gastric, miocard și mușchiul neted vascular, creier, adipocite, bazofile, miometru, SNC, leucocite neutrofile, T-limfocite. Acționarea acestor receptori provoacă hipersecreție de acid clorhidric, deprimarea inimii și vasodilatație. Acționarea acestor receptori activează sistemul adenilatciclază/AMPc.
- **H_3** (H_{3A}, H_{3B}, H_{3C}) cu funcție de autoreceptori presinaptici inhibitori, la nivelul unor terminații histaminergice din SNC. Afară de aceasta, sunt localizați în tractul gastrointestinal, arborele pulmonar și sistemul cardiovascular. Reglează eliberarea unor neurotransmițători: control neuroendocrin, termoreglare. Acționarea acestor receptori determină scăderea fluxului calcic.
- **H_4** – localizați în intestin, splină, timus, celulele imunoreactive (T-celulele, neutrofile, eozinofile). Acționarea acestor receptori scade conținutul de AMPc.

Fiecare categorie de receptori este stimulată prin agoniști specifici și inhibată prin antagoniști (tabelul 64).

Tabelul 64

Receptorii histaminici

Receptori	*Localizarea*	*Mecanism de acțiune*	*Acțiuni principale*	*Agoniști*	*Antagoniști*
H_1	Endoteliu vascular, creier, retină, ficat, limfocite, mușchi netezi (bronhii, intestin, artere), vene, capilare, miocard, neuronii SNC	Gq, ↑ GMPc, ↑ IP_3, DAG	Bronhoconstricție, vasodilatație, crește permeabilitatea capilarelor, prurit, generarea de PG, scăderea timpului de conducere în nodul A-V, participă la recepția durerii	Histaprodifen (1) 2-metil histamină (2) 2-[2-tiazolil]-etil-amină	Difenhidramină Clorfeniramină Prometazină Terfenadină Astemizol Loratadină Cetirizină etc.

H_2	Mucoasa gastrică, miocard, musculatura netedă vasculară, miometru, SNC, mastocite, bazofile şi neutrofile, T-limfocite, adipocite	Gs ↑ AMPc ↑ Ca^{++} intracelular	Stimulează secreţia acidă gastrică; Deprimă inima; Vasodilataţie; Creşterea secreţiei de mucus în căile aeriene	4-metil-histamină Amtamină Impramidina	Ranitidină Famotidină Nizatidină etc.
H_3 (H_{3A}, H_{3B}, H_{3C})	SNC, tractul gastrointestinal, arborele pulmonar, sistemul cardiovascular (predominant presinaptici)	Gi ↓ Ca^{2+} ↓ AMPc	Reglarea eliberării unor neurotransmiţători (noradrenalina, dopamina). Control neuroendocrin, termoreglare	(-R)-α-metilhistamină Imetit Imepip	Ciproxifan Clobenpropit Tioperamid Clozapină
H_4	Intestine, splina, timus, celule imunocompetente (T-celule, neutrofile, eozinofile)	Gi ↑ AMPc	Reglarea funcţiei	Clazapină Clobenpropit Imetit Imepip	Tioperamid

Notă: ↑= creşte, stimulează; ↓= scade, inhibă.

Majoritatea efectelor importante ale histaminei în bolile alergice sunt mediate prin receptorii H_1.

La nivelul aparatului circulator, histamina dilată vasele mici (pielea devine roşie şi mai caldă), efect mediat de receptorii H_1 şi H_2, scăzând rezistenţa periferică şi tensiunea arterială prin stimularea producerii locale de oxid nitric şi prostaciclină, care relaxează musculatura netedă vasculară.

Dilatarea vaselor cerebrale este urmată de creşterea presiunii lichidului cefalorahidian şi cefalee. Acţiunea vasculară a histaminei este independentă de intervenţie, este antagonizată complet de adrenalină şi nu este influenţată de atropină. Efectul hipotensiv al histaminei poate fi parţial antagonizat de antihistaminicele H_1 şi complet blocat de asocierea de antihistaminice H_1 şi H_2.

Şocul histaminic apare la doze mari de histamină sau când este eliberată masiv în timpul anafilaxiei sistemice, cauzând o progresivă şi profundă scădere a tensiunii arteriale, tahicardie, bronhoconstricţie, tulburări gastrointestinale.

Permeabilizarea capilarelor favorizează trecerea proteinelor plasmatice şi a lichidelor în spaţiul extracelular, o creştere a fluxului limfei şi proteinelor cu formarea edemelor. Histamina contractă celulele endoteliale şi spaţiile dintre ele permit trecerea celulelor circulante care sunt recrutate de ţesuturi în cadrul răspunsului alergic şi inflamator.

Administrată intradermic histamina produce „tripla reacţie Lewis", asemănă-

toare papulei urticariene. La nivelul inimii crește forța de contracție a miocardului prin promovarea influxului de Ca^{2+}. Crește automatismul și la doze mari evidențiază aritmii.

La nivelul aparatului respirator histamina produce: constricția mușchilor bronhici, neinfluențată de inervație, puțin modificată de atropină, hipersecreția glandelor bronșice; edemul mucoasei. Datorită acestor efecte se produc simptome asemănătoare astmului bronșic. Acțiunea histaminei asupra aparatului respirator are intensitate mai mică la omul normal și foarte mare la cel cu bronșită, astm bronșic, emfizem pulmonar.

Histamina ***stimulează mușchii netezi*** ai stomacului și intestinului ca și ***secreția glandelor*** salivare, gastrice, intestinale, pancreatice. Acțiunea este independentă de inervație, nu este influențată de factori psihici, de atropină și de antihistamine H_1, este antagonizată de antihistaminice H_2 și de inhibitorii anhidrazei carbonice (acetazolamidă). Administrarea repetată a histaminei sau a substanțelor eliberatoare de histamină poate produce ulcer gastric.

Eliberarea histaminei poate fi determinată de diferite agresiuni (fizice, chimice), de medicamente (morfină, α-tubocurarină, polimixine, dextrani) de reacția antigen-anticorp, care induce degranulare mastocitară. Eliberarea histaminei prin reacția antigen-anticorp s-ar datora activării unor proteaze, micșorării sintezei de AMP ciclic, creșterii concentrației citoplasmatice a Ca^{++}, ca și activării metabolismului acidului arahidonic. Histamina nu mai este azi utilizată clinic. În trecut s-au făcut unele teste farmacologice de determinare a activității secretorii gastrice în scop diagnostic. Dimpotrivă, antagoniștii histaminei, care blochează atât H_1- cât și H_2-receptorii, se utilizează foarte larg.

Antihistaminicele

Antihistaminicele sunt antagoniști competitivi ai receptorilor histaminici. Ei se clasifică în:

a. Antagoniști ai receptorilor H_1

b. Antagoniști ai receptorilor H_2

Antihistaminice H_1 – sunt substanțe sintetice ce conțin în structura lor gruparea etilen-amino, comună cu histamina, ceea ce justifică afinitatea pentru receptorii H_1. Antihistaminicele se comportă ca ***antagoniști H_1***, împiedicând sau anulând efectele H_1 ale histaminei; bronhoconstricția, vasodilatația și creșterea permeabilității capilare (manifestări clinice ale reacțiilor alergice).

Clasificarea antihistaminicelor

I generație:

Difenhidramină (Dimedrol[R])
Clemastină (Tavegil[R])
Dimenhidrinat (Dedalon[R])
Cloropiramină (Suprastin[R])
Mebhidrolină (Diazolină[R])
Cvifenadină (Fencarol[R])
Secvifenadină (Bicarfen[R])
Prometazină (Diprazină[R], Pipolfen[R])
Trimeprazină (Teralen[R])
Ciclizină
Meclizină
Hidroxizină (Atarax[R])
Ciproheptadină (Peritol[R]) etc.

II generație:

Acrivastină (Semprex[R])
Astemizol (Hismanal[R])
Dimetinden (Fenistil[R])
Oxatomid (Tinset[R])
Terfenadină (Telfast[R])
Azelastină (Alergodil[R])
Levocabastină (Histimet[R])
Loratadină (Claritin[R])
Cetirizină (Zirtek[R])
Fexofenadină (Telfast[R])
Ebastină (Chestin[R]) etc.

III generație:

Levocetirizină
Desloratadină.

Multiple preparate din această grupă diferă după intensitatea și durata acțiunii antihistaminice, capacității de a pătrunde în SNC și a manifesta efect sedativ, prezența activității M-colinolitice. După aceste proprietăți preparatele se divizează în generațiile sus-numite. Preparatele noi din generația II și III se deosebesc de preparatele din prima generație prin activitate mai mare, acțiune mai selectivă asupra receptorilor H_1, lipsa influenței asupra SNC, acțiune mai durabilă. Reprezentanții principali și caracterizarea lor sunt prezentate în tabelul 65.

Tabelul 65

Caracterizarea comparativă a preparatelor antihistaminice
(Harchevici *D. A, 2010)*

Preparatele	*Acțiunea antihistaminică*		*Efectul sedativ*	*Activitatea M-colinolitice*	*Acțiunea ganglioblocantă*	*Acțiunea α-adrenolitică*	*Acțiunea iritantă*	*Acțiunea anestezică*
	Activitatea (forța)	*Durata acțiunii, ore*						
Difenhidramină	++	3-5	++	++	+	–	+ (s.c.)	+
Prometazină	++++	6-8	+++	+++	–	+	+ (s.c.)	+
Cloropiramină	++	4-6	+	+	–	–	+ (s.c.)	+
Mebhidrolină	+	24-48	–	–1	–	–	+ (intern)	+
Cvifenadină	++	6-8	+–	+–	–	–	+ (intern)	+
Terfenadină	+++	12	–	–	–	–	–	–
Astemizol	+++	24	–	–	–	–	–	–
Loratadină	+++	24	–	–	–	–	–	–

Notă: 1 – Blochează colinoreceptorii în inimă

Efectele farmacologice ale H_1-antihistaminicelor sunt multilaterale și sunt determinate de rolul histaminei în patogenia tulburărilor. Antagoniștii H_1-histaminoreceptorilor blochează competitiv receptorii histaminici și împiedică evoluția efectelor provocate de histamină: bronhospasmul, previn vasodilatația și sporirea permeabilizării capilare, micșorează edemul mucoasei bronșice, pruritul și acțiunea histaminei asupra intestinului.

Proprietățile antihistaminicelor de prima generație

1. ***Acțiunea sedativă.*** Este legată de capacitatea preparatelor de a se dizolva în lipide, de a pătrunde prin bariera hematoencefalică, de a se lega cu H_1-receptorii cerebrali, de blocajul receptorilor serotoninici și colinergici centrali.
2. ***Reacțiile atropinice.*** Se manifestă prin uscăciunea mucoasei bucale, faringiene, retenția de urină, constipații, tahicardie și tulburări de vedere. Preparatele măresc vâscozitatea sputei, pot produce acutizarea glaucomului și conduc la retenția de urină in adenomul de prostată.
3. ***Acțiunea antivomitivă.*** Este legată de acțiunea colinolitică centrală. Difenhidramina și prometazina reduc stimularea receptorilor vestibulari și inhibă funcția labirintului, ce poate fi utilizat în răul de legănare (cinetoze).
4. ***Diminuarea simptomelor de parkinsonism.*** Se datorează inhibiției efectelor centrale ale actilcolinei.
5. ***Acțiune antitusivă.*** Este caracteristică pentru difenhidramină și este legată de acțiunea preparatului asupra centrului de tuse din bulbul rahidian.
6. ***Efectul antiserotoninic*** (la ciproheptadină). Se utilizează în tratamentul migrenei.
7. ***Efectul α_1-adrenoblocant.*** Poate duce la scăderea tensiunii arteriale la persoanele sensibile.
8. ***Acțiunea anestezică locală*** (similară cocainei). Este legată de reducerea permeabilității membranare pentru ionii de sodiu.
9. ***Efectul chinidinic.*** Difenhidramina și prometazina lungesc faza refractară și pot produce tulburări de ritm ventricular.
10. ***Tahifilaxia.*** La utilizarea îndelungată (2-3 săptămâni) se pierde activitatea antihistaminică.

Proprietățile preparatelor antihistaminice de generația a doua

- Preparatele generației a doua, spre deosebire de preparatele generației întâi, manifestă acțiune selectivă asupra receptorilor H_1, acțiune antihistaminică mai pronunțată, nu produc efect sedativ (întrucât dificil penetrează bariera hematoencefalică), nu posedă activitate colinolitică, adrenolitică, nu influențează receptorii serotoninici.
- Instalarea rapidă a efectului clinic și durata acțiunii. Prelungirea efectului se atinge datorită legării crescute de proteine, cumulării preparatului și metaboliților lui, de asemenea, a eliminării lente.
- Lipsa tahifilaxiei la utilizarea îndelungată.
- Capacitatea de a bloca canalele de potasiu ale miocardului, ce se asociază cu prelungirea intervalului Q-T și dereglării de ritm cardiac. Efectul cardiotoxic se amplifică la administrarea concomitentă a macrolidelor (eritromicină și claritromicină), antifungicelor (ketoconazol, itraconazol) antidepresivelor (fluoxetină, sertralină, paroxetil), la folosirea sucului din greipfrute, de asemenea la pacienții cu dereglări ale funcției hepatice.

- Lipsă de forme parenterale. Unele preparate sunt în forme pentru utilizare locală (azelastină, levocobastină, bamipin).
- Astemizolul, loratadina şi terfenadina manifestă acţiune bronhodilatatoare slabă şi sunt utilizate în sindromul bronhoobstructiv, produs de efortul fizic sau hiperventilare.

Particularităţile antihistaminicelor de generaţia a treia

1. Sunt metaboliţi activi ai preparatelor antihistaminice de prima generaţie.
2. Nu influenţează intervalul Q-T.

Farmacocinetica. Se absorb bine din tractul gastrointestinal. Acţiunea începe în mediu peste 30 de min după administrare, efectul maxim se atinge după 1-2 ore. Acţiunea preparatelor de prima generaţie durează de la 4 până la 12 ore. Preparatele de generaţia a doua manifestă o acţiune mai selectivă şi durabilă – de la 18 până la 24 de ore. Preparatele de generaţia întâia penetrează bine prin bariera hematoencefalică şi placentară, în laptele matern. Se metabolizează în ficat, metaboliţii se excretă pe parcursul a 24 de ore. Cinetica preparatelor de generaţia a treia nu se modifică în tulburările funcţiei hepatice şi renale.

Indicaţiile pentru administrarea H_1-antihistaminicelor:

1. reacţiile alergice de tip imediat în patogenia cărora histamina joacă un rol important: urticaria, edemul angioneurotic (în asociere cu alfa-adrenomimetice), conjunctivită, rinită alergică, prurit, erupţii alergice, neurodermită etc. Se poate utiliza orice preparat, luând în considerare contraindicaţiile legate de acţiune sedativă şi M-colinolitică;
2. dificultatea adormirii, agitaţie, prometazina sau difenhidramina se pot administra fiecare separat, sau în asociere cu hipnotice (în doze reduse), cu remedii sedative de origine vegetală în mixturi;
3. ca parte componentă a premedicaţiei înainte de anestezie generală şi intervenţie chirurgicală – ***prometazina*** şi rar ***difenhidramina***;
4. pentru profilaxia cinetozelor – ***difenhidrinamina***, rar (din cauza efectului sedativ mai pronunţat) – ***prometazina***;
5. ca componentă în tratamentul complex al astmului bronşic, şocului anafilactic, edemului pulmonar acut;
6. pentru profilaxia efectelor nedorite ale histaminei, care se eliberează la utilizarea substanţelor liberatoare – morfinei, tubocurarinei etc., mai ales, la bolnavii care sunt sensibilizaţi la oarecare remedii, tratamentul alergiilor medicamentoase;
7. pentru profilaxia şi înlăturarea efectelor histaminice în traume întinse ale pielii, ţesuturilor moi – combustii, zdrobiri etc.;
8. pentru potenţarea acţiunii analgezicelor neopiacee (metamizol etc.) în sindromul algic în perioada postoperatorie – difenhidramina sau alte preparate;
9. în practica stomatologică, medicamentele antihistaminice H_1 se utilizează în stomatitele, gingivitele, glositele, cheilitele medicamentoase, parodontita, eritem

exudativ polimorf, dermatită exfoliativă, candidoza mucoasei bucale, stomatită aftoasă recidivantă şi alte boli. În cavitatea bucală ele diminuă procesele inflamatorii, edemul mucoasei, durerea, pruritul, accelerează regenerarea.

În practica de ambulator, administrarea majorităţii antihistaminicelor se face cu scopul tratamentului bolilor alergice. Este necesar de a lua în considerare posibilitatea încetinirii reacţiilor motorii, înrăutăţirii coordonării mişcărilor spaţiale, apariţiei somnolenţei. De aceea persoanelor, profesia cărora necesită atenţie permanentă şi reacţie rapidă (şoferii, operatorii, muncitorii care lucrează la înălţime etc.), tratamentul de ambulator cu astfel de preparate antihistaminice este contraindicat. Cu precauţie se pot utiliza numai mebhidrolina, fencarolul, terfenadina, astemizolul, loratadina.

Efectele adverse ale medicamentelor antihistaminice H_1 sunt legate de acţiunea lor M-colinolitică (xerostomie, constipaţie, tahicardie, tulburări ale vederii etc.) sau sedativă (somnolenţă, înrăutăţirea atenţiei şi capacităţii de muncă). Difenhidramina manifestă acţiune ganglioblocantă nepronunţată, care la administrarea parenterală la persoanele cu deficitul de volum circulant al sângelui duce la scăderea tensiunii arteriale şi/sau intensifică hipotensiunea prezentă. Prometazina (derivatul fenotiazinei), de asemenea, scade tensiunea arterială, prin acţiune α_1-adrenolitică. Multe preparate (mai ales, mebhidrolina, prometazina) la administrarea internă irită stomacul şi produc fenomene dispeptice (greaţă, vomă). La copii, în caz de supradozare, antihistaminicele de prima generaţie (difenhidramina etc.) pot apare excitaţie şi convulsii. Difenhidramina creşte dispunerea convulsivă cerebrală şi drept consecinţă, poate provoca acces convulsiv la pacienţii care suferă de epilepsie, encefalopatie şi, de aceea, este contraindicată acestor bolnavi. Rareori se observă reacţie alergică la preparatele antihistaminice (mai ales, la utilizarea lor topică).

Preparatele de generaţia a doua (terfenadină, astemizol, loratadină) practic nu posedă acţiune sedativă şi M-colinolitică, ele se pot indica în acele cazuri, când acţiunea inhibantă asupra SNC este nedorită (la 5-7% dintre pacienţi se observă o scădere nesemnificativă a atenţiei şi efect sedativ slab). Astemizolul şi loratadina sunt preparate cu o eficientă superioară şi cu durată lungă de acţiune; se administrează o dată pe zi, sunt tolerate bine.

Difenhidramina. Manifestă acţiune antihistaminică, colinolitică, sedativă şi anestezică locală (uneori se utilizează ca preparat de alternativă în caz de intoleranţă la procaină şi lidocaină), previne cinetozele. S-a depistat efectul antibacterian al difenhidraminei în privinţa microflorei gram-negative. Posedă acţiune antitusivă şi antiemetică. Se utilizează în varianta anafilactică a răului astmatic.

Prometazina. Este mai activă ca difenhidramina. Se utilizează, de asemenea, în sindromul Menier, coree, răul de mişcare.

Clemastina. Preparat antihistaminic cu durată lungă de acţiune. Rar produce efect sedativ (poate fi la 10% din bolnavi în primele zile de tratament). Se poate administra şi parenteral ca remediu suplimentar în şocul anafilactic şi edemul angioneurotic.

Cloropiramina. Este caracteristică evoluţia rapidă şi de durată scurtă a efectului. Manifestă acţiune antihistaminică, desensibilizantă, colinolitică, sedativă şi anestezică locală. Se utilizează în tratamentul rinoconjuctivitei sezoniere şi anuale,

edemului angioneurotic, urticariei, dermatitei atopice, eczemei, pruritului de orice origine. În tratamentul stărilor alergice acute se utilizează în forme injectabile.

Terfenadina. Preparat antialergic, blocant selectiv şi cu acţiune rapidă a H_1-histaminoreceptorilor. Este lipsit de efectul adrenolitic, colinolitic, sedativ. Lipsa efectului colinolitic permite utilizarea terfenadinei la bolnavii cu astfel de maladii asociate ca glaucomul şi adenomul de prostată, când folosirea antihistaminicelor cu acţiune colinolitică este contraindicată (difenhidramină, prometazină, cloropiramină).

Este *indicată* în stomatite, gingivite, glosite de origine alergică şi de altă natură, dermatite alergice, edem angioneurotic, rinită alergică, conjunctivită. Se foloseşte de asemenea pentru profilaxia reacţiilor alergice înaintea administrării substanţelor radiocontraste.

Loratadina. Efectul antialergic evoluează peste 30 min după administrare şi se păstrează 24 de ore. Este lipsit de acţiunea sedativă şi colinolitică.

Inhibitorii degranulării mastocitelor

La preparatele contemporane de terapie sistematică a unui şir de reacţii alergice de tip imediat se referă remediile care împiedică eliberarea mediatorilor din mastocite (histamina, prostaglandine etc.), care participă la evoluţia fenomenelor alergice şi inflamaţiei. La inhibitorii degranulării mastocitelor se referă preparatele: ***acidul cromoglicic, cromoglicatul sodic, ketotifenul, nedocromilul***. Acţiunea preparatelor se bazează pe stabilizarea membranelor mastocitare şi drept consecinţă prevenirea influxului ionilor de Ca^{2+} în mastocit, împiedicarea degranulării şi eliminării mediatorilor alergiei.

Cromoglicatul sodic. Se absoarbe slab din tractul gastrointestinal (nu mai mult de 10%).

Farmacodinamie:

- Acţiune antialergică la nivelul mucoaselor căii de administrare;
- Inhibă degranularea mastocitelor şi eliberarea de histamină din mastocite, precum şi biosinteza de leucotriene de către membranele mastocitelor şi leucocitelor, reacţii declanşate de IgE. Mecanismul acţiunii constă în blocarea canalelor de Ca^{2+} cuplate cu receptorii pentru IgE, la nivelul membranelor mastocitare;
- Efecte antialergice şi antiinflamatoare;
- Inhibă unele acţiuni produse de PAF (factorul de agregare plachetară): acumularea eozinofilelor în plămâni şi bronhoconstricţia.
- Poate influenţa reactivitatea bronşică indiferent de acţiunea asupra mastocitelor, manifestată prin preîntâmpinarea bronhospasmului indus de diferiţi factori chimici, efort fizic;
- Poate micşora permeabilitatea vaselor mucoasei şi diminua accesul alergenului şi stimulilor nespecifici către mastocite, musculatura netedă şi terminaţiunile nervoase.

Indicaţii. Se utilizează pentru tratamentul astmului bronşic alergic uşor şi moderat, în deosebi la copii şi tineri, bronşită astmatiformă, astmul de efort fizic prin

inhalaţie cu ajutorul inhalatorului special (numai nu pentru abolirea acceselor). Efectul terapeutic evoluează treptat – peste 2 şi mai multe săptămâni la inhalarea de patru ori pe zi. Preparatul previne 90% de accese pe parcursul a 2 ore după fiecare inhalare şi de ordinul 50% peste 5 ore. În cazuri de forme grave de astm se efectuează 6-8 inhalări pe zi. Avantajul preparatului este toleranţa bună, deşi, procedura inhalării este neplăcută pentru mulţi bolnavi (deseori apare tuse şi bronhospasm de durată scurtă). De menţionat, că cromoglicatul sodic manifestă acţiune profilactică şi nu posedă activitate bronhodilatatoare, nu juguleazā accesele de astm deja apărute. Este raţională utilizarea îndelungată a preparatului (3-4 luni şi mai mult). După atingerea remisiunii este posibilă micşorarea dozei. Preparatul se foloseşte, de asemenea, în tratamentul rinitelor alergice (spray nazal), conjunctivitelor (picături oftalmice), enteritelor şi altor manifestări intestinale ale alergiei.

Reacţii adverse: incidenţa este mică şi sunt minore; tuse, bronhospasm, greaţă, gust neplăcut. Pot fi reacţii anafilactice, edem angioneurotic, infiltraţie pulmonară cu eozinofile, erupţii cutanate, urticarie, lacrimare şi rinoree pronunţate, vertij, somnolenţă, cefalee, micţiune dificilă şi dureroasă, disfonie (răguşeală), senzaţie de arsură în nas şi hemoragie nazală.

Contraindicaţii: rău astmatic, sensibilitate la preparat.

Cu precauţie: graviditate, lactaţie, copii până la 5 ani (inhalaţie), respectarea strictă a regimului de dozare.

Ketotifen. Este asemănător cu cromoglicatul. Absorbţie digestivă aproape totală.

Ketotifenul posedă activitate antianafilactică, antiastmatică: inhibă eliberarea histaminei din granulele mastocitelor pulmonare şi biosinteza leucotrienelor, procese declanşate de reacţia anafilactică, inhibă unele efecte ale PAF: bronhospasmul şi acumularea de eozinofile în plămâni, efecte antialergice şi antiinflamatoare. Alte acţiuni: antihistaminic H_1; antagonist al calciului; previne şi anulează tahifilaxia la isoprenalină, efect de intensitate asemănătoare dexametazonului; efectul este antagonizat de propranolol.

Indicaţii: astm bronşic, tratament de fond; rinită şi conjunctivită alergică; urticarie cronică (asociat cu terbutalină); eczemă, alergie alimentară.

Eficacitate maximă, comparabilă cu cea a cromoglicatului, la 2-3 luni de tratament. Latenţa instalării efectului este de 1-2 săptămâni după administrarea zilnică (câte 1 mg de 2 ori pe zi). Se suportă bine, uneori se observă sedare, somnolenţă, uscăciune în gură, greaţă, anorexie, constipaţie, ameţeli.

Nedocromilul sodic are profil farmacologic similar cu cromoglicatul sodic. Se indică cu predilecţie profilactic, la copii astmatici (avantaj: cazuri de reacţii adverse rare). Se utilizează inhalator, la adulţi şi copii, în aerosol, 2-4 mg la 6 ore.

O acţiune redusă de inhibare a eliberării mediatorilor anafilaxiei o au şi alte medicamente cum ar fi:

- **Teofilina** şi preparatele ei de durată lungă (Teopec[R] etc.),
- ***glucocorticoizii*** (prednisolonul, preparatele pentru utilizare inhalatorie: beclometason etc.),
- ***beta$_2$-adrenomimeticele*** (salbutamolul etc.).

Elemente de farmacoterapie a reacţiilor anafilactice

Terapia reacţiilor anafilactice este complexă.

Multitudinea de mediatori chimici ai alergiei, faptul că nu cunoaştem în detaliu rolul fiecărui mediator al anafilaxiei, şi multitudinea manifestărilor clinice, impun utilizarea terapeutică a unei game relativ largi de medicamente pe lângă antagoniştii receptorilor histaminici.

Tratamentul se efectuează, de obicei, cu administrarea concomitentă a antagoniştilor ai unor mediatori ai reacţiilor anafilactice şi a unor medicamente ce diminuă sau inhibă printr-un mecanism sau altul procesele patologice produse de reacţiile anafilactice la nivelul diferitelor organe.

Astfel, în **reacţiile spastice ale tractului gastrointestinal** (enterite, colite alergice etc.) preparatele de elecţie sunt M-colinoliticele (***atropina*** etc.) şi spasmoliticele miotrope (***drotaverina*** etc.), în diaree – ***loperamidă, desmol***; paralel se administrează preparate antihistaminice (**cloropiramină, fencarol** etc.).

Pentru tratamentul **astmului bronşic**, care este destul de răspândit, se utilizează antagoniştii funcţionali bronhodilatatori – beta-adrenomimeticele (***salbutamol*** etc.), M-colinolitice (***ipratropiu*** etc.), ***aminofilină***, de asemenea, preparatele care reţin eliberarea mediatorilor primari ai alergiei – ***cromoglicatul sodic, teofilina, glucocorticoizii, antagonistii peptidoleucotrienici (montelukast, pranlukast, zafirlukast) etc.***

În **manifestările cutanate ale alergiei,** preparatele de elecţie pentru terapia resorbtivă sunt remediile antihistaminice şi numai în procese grave generalizate – glucocorticoizii. Afară de aceasta, în calitate de remedii pentru terapia topică, mai ales, în procesele zemuinde, se folosesc substanţele astringente şi antiinflamatoare, iar în asocierea infecţiei bacteriene sau fungice – preparatele chimioterapice respective (tab. 66).

În **rinita alergică,** local sub formă de picături, unguente, se utilizează ***alfa-adrenomimeticele*** (***xilometazolină, nafazolină*** etc.), ***antihistaminicele*** H_1 (***difenhidramină*** etc.), efecte profilactice bune manifestă ***ketotifenul, cromoglicatul sodic***.

De menţionat, că toate preparatele enumerate manifestă numai un efect simptomatic temporar – reacţia alergică recidivează şi se menţine până când nu este înlăturat contactul cu alergenul.

Termenul minim pentru sensibilizarea organismului (inclusiv tot lanţul de reacţii, care duc la formarea şi cumularea anticorpilor) în alergiile de tip imediat se apreciază cu 9-10 zile, iar începutul manifestării alergiei la contactul repetat cu antigenul poate fi brusc (imediat) (15-30 secunde) şi procesul deodată obţine un caracter iminent. În toate reacţiile de tip imediat cel mai periculos şi dificil tratat este **şocul anafilactic**.

Detaliile principale ale patogeniei acestei stări rămân neclare, iar tratamentul simptomatic. Probabil, majoritatea cazurilor de şoc, observat de medici, se datorează medicamentelor. Cu şocul anafilactic se poate întâlni fiecare medic, totodată timpul efectiv disponibil până la începutul tratamentului este de ordinul minutelor.

Şocul anafilactic a fost observat cu frecvenţă diferită la diverse grupe de medicamente:

a) Producere relativ frecventă – vaccinurile, serurile, hidrolizatele de proteine, organopreparatele, benzilpenicilina, procaina, tiamina, iodurile, aprotinina, protamina sulfatul;

b) Producere semnificativ mai rar – reopoliglucina şi poliglucina, acidul acetilsalicilic, vancomicina, tetraciclinele, omnoponul, trimeperidina, APAS, streptomicina, sulfamidele, heparina ş.a.

În principiu, şocul anafilactic poate să se dezvolte la utilizarea preparatului pe oricare dintre căile de administrare, însă mai des apare după administrarea parenterală. Dereglările funcţiilor progresează rapid şi la terapia ineficientă sau tardivă duce rapid la sfârşit letal.

Terapia simptomatică a şocului anafilactic este îndreptată la lichidarea urgentă a scăderii tensionale, tulburărilor respiraţiei, deficitului de volum circulant al sângelui, convulsiilor.

Medicamentele obligatoriu de administrat în şocul anafilactic sunt:

1. Adrenalina;
2. Acetatul de hidrocortizon (sau alt glucocorticosteroid);
3. Un antihistaminic H_1;
4. Un preparat de calciu (obligator intravenos).

Oxigenoterapia si antihistaminicele H_2 pot fi şi ele administrate în funcţie de condiţiile concrete în care se găseşte bolnavul. Adrenalina, câte 0,3-0,5 ml soluţie de 0,1% subcutan (sau intramuscular) cu intervale de 5-15 min, sub controlul tensiunii arteriale (doza totală până la 2 ml).

Adrenalina reduce unele dintre simptomele de anafilaxie, reduce eliberarea de mediatori ai anafilaxiei şi scade permeabilitatea vasculară. Conduita practică a medicului trebuie să cuprindă:

Montarea unui sistem de perfuzie venoasă şi administrarea imediată pe cale perfuzabilă de:

- soluţie de 5% de ***glucoză*** sau ***soluţie salină*** de 0,9% cu ***dopamină*** sau ***norepinefrină, fenilefrină***. Prin sistem se introduc ***clorură de calciu***, unul din ***preparatele antihistaminice*** şi un ***glucocorticoid*** în doze mari (până la 100 mg de ***prednisolon***, sau 1000 mg ***hidrocortizon***, sau 10-20 mg ***dexametazonă***). În caz de necesitate – ***diazepam*** (anxietate, convulsii), ***strofantină*** (insuficienţă cardiacă), ***oxigenoterapie***. Suplimentar pentru permeabilizarea căilor respiratorii: ***aminofilină***. Se efectuează minuţios controlul diurezei; în caz de necesitate se va administra furosemid sau manitol.

Mortalitatea în şocul anafilactic, în dependenţă de gravitatea lui, de la 10 până la 40-60%. La 12-15% de pacienţi şocul recidivează ca urmare a prezenţei antigenului în organism, de aceea este necesară monitorizarea bolnavului pe parcursul a câtorva zile şi măsuri pentru a se putea face terapie intensiva dacă este cazul.

Tabelul 66

Preparate antialergice

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Difenhidramina Diphenhydraminum	Comprimate, câte 0,02; 0,025; 0,03; 0,05 şi 0,1 g. Fiole, soluţie 1% câte 1 ml. Supozitoare, câte 0,01 g. Pulbere.	Câte ½-1 comprimat de 1-4 ori pe zi. Intramuscular, câte 1-5 ml de 1-2 ori pe zi. Intravenos, câte 2-5 ml (cu 75-100 ml soluţie 0,9% de clorură de sodiu) în perfuzie. Câte 1 supozitor intrarectal, pe noapte. În sacul conjunctival, soluţie 0,2-0,5% (câte 1-2 picături de 2-3-5 ori pe zi).
2.	Prometazină Promethazinum	Comprimate (drajeuri) câte 0,025 şi 0,05 g. Fiole, soluţie 2,5% câte 1 ml şi 2 ml.	Câte 1 comprimat (drajeu) de 2-3 ori pe zi (după mese). Intramuscular, câte 1-2 ml de 1-2 ori pe zi. Intravenos până la 2 ml (în componenţa amestecurilor litice).
3.	Mebhidrolină Mebhydrolinum	Drajeuri, câte 0,05 şi 0,1.	Câte 1-2 drajeuri de 1-2 ori pe zi (după mese).
4.	Cloropiramină Chloropyraminum	Comprimate, câte 0,025. Fiole, soluţie 2% câte 1 ml.	Câte 1 comprimat de 2-3 ori pe zi (în timpul mesei). Intramuscular (intravenos), câte 1-2 ml.
5.	Clemastină Clemastinum	Comprimate, câte 0,001 şi 0,002 g. Fiole, soluţie 0,1% câte 2 ml.	Câte 1 comprimat de 2 ori pe zi (dimineaţa şi seara). Intramuscular (intravenos), câte 1-2 ml.
6.	Quifenadină Quifenadinum	Comprimate, câte 0,01; 0,025 şi 0,05 g.	Câte 1-2 comprimate de 3-4 ori pe zi (după mese).
7.	Terfenadin Terfenadinum	Comprimate, câte 0,06 şi 0,12 g. Comprimate, câte 0,12 şi 0,18 g. Flacoane, suspensie 0,6% câte 100 ml.	Câte 1 comprimat de 2 ori pe zi. Câte 1 comprimat o dată pe zi. Câte 1-2 linguriţe de 2 ori pe zi.
8.	Loratadină Laratadinum	Comprimate, câte 0,01 g. Gel nazal 0,5% în tub, câte 15,0 şi 30,0 g.	Câte 1 comprimat o dată pe zi. În meaturile nazale de 2 ori pe zi.

9.	Cromoglicat sodic Cromoglicatum sodium	Capsule, câte 0,1 g. Capsule, câte 0,02 g. Fiole, soluţie 1% câte 2 ml. Aerosol dozat (100 şi 400 doze, 1 doză – 0,005 de preparat). Flacoane, soluţie 2% câte 5 ml; 10 ml şi 13,5 ml. Aerosol dozat, soluţie 2% câte 15 ml; 26 ml şi 30 ml (1 doză – 0,0026 şi 0,0028 g de preparat).	Câte 2capsule de 4 ori pe zi (cu 15 min înainte de masă). A inhala conţinutul unei capsule de 3-4 ori pe zi cu ajutorul inhalatorului. Inhalator, câte 2 ml de 4 ori pe zi. Inhalator (1-2 pufuri) de 3-4 ori pe zi. Câte 1-2 picături în sacul conjunctival (sau nazal) de 4 ori pe zi. Câte o doză de aerosol în fiecare meat nazal de 3-6 ori pe zi.
10.	Ketotifen Ketotifenum	Comprimate (capsule), câte 0,001 g. Comprimate retard, câte 0,002 g. Flacoane, sirop 0,02% câte 100 ml.	Câte 1 comprimat (capsulă) dimineaţa şi seara. Câte 1 comprimat o dată pe zi (seara). Câte 1 linguriţă dimineaţa şi seara.

ANTIMICROBIENELE

Circa 50% de maladii umane sunt provocate de agenţii patogeni vii. Sunt cunoscuţi mai mult de 1000 de astfel de agenţi patogeni. În tratamentul infecţiilor generate de germenii patogeni, se utilizează multitudinea de preparate antimicrobiene şi antiparazitare, care pot împiedica multiplicarea germenului patogen, sau provoca moartea lui. Dacă preparatul produce oprirea dezvoltării germenului patogen, atunci, în funcţie de specia parazitului, astfel de efect se numeşte ***bacteriostatic***, ***spirochetostatic***, ***fungistatic*** etc. Acţiunea preparatului care provoacă moartea bacteriilor, virusurilor, fungilor etc., respectiv se va numi ***bactericidă***, ***spirochetocidă***, ***fungicidă*** etc. În multe cazuri una şi aceeaşi substanţă în concentraţii mici poate acţiona „static", iar în mari – manifestă efect „cidic". Bineînţeles, ultima variantă, din punct de vedere clinic, este mai avantajoasă, deoarece rezultatele tratamentului se vor manifesta mai repede şi depinde mai puţin de forţele de protecţie ale organismului şi este mai rar însoţită de rezistenţa microorganismului la medicament.

Medicamentele antimicrobiene numeroase se clasifică în următoarele grupe:

A. Medicamente care acţionează **nespecific** asupra microorganismelor denumite: antiseptice şi dezinfectante.

B. Medicamente care acţionează **specific** asupra unui sau altuia dintre grupele mari de microorganisme. Ele se numesc şi chimioterapice:

a. antibacteriane

b. antivirale

c. antifungice

d. antiparazitare

În momentul de faţă se fac cercetări pentru a se introduce în practică şi medicamente antiprionice.

O definiţie modernă a noţiunii de chimioterapic este aceea de: substanţă ce acţionează specific asupra unei celule neidentice cu celula organismului uman normal.

Din acest punct de vedere, se justifică şi denumirea de chimioterapic antineoplazic, pentru că nici celula neoplazică nu este identică cu celula normală a organismului uman.

A. Antiseptice şi dezinfectante

Preparatele dezinfectante *(des* – negaţie, *infecere* – înlăturarea infecţiei) – substanţele medicamentoase, utilizate pentru distrugerea agenţilor patogeni ai bolilor infecţioase de pe suprafeţele nevii. Aceste preparate sunt folosite pentru prelucrarea locuinţelor, mobilei, hainelor, lenjeriei, mijloacelor de transport, obiectelor de uz casnic, excrementelor şi hainelor bolnavilor şi sănătoşilor (purtători,

care pot fi focar de infecţie) etc. Substanţele dezinfectante trebuie să exercite efect bactericid, virulicid, fungicid, sporulicid etc., manifestând acţiune antimicrobiană marcată.

Preparatele antiseptice (grec. *anti* – împotrivă şi *septicas* – ce provoacă putrefacţie) opresc creşterea şi dezvoltarea agenţilor patogeni ai bolilor infecţioase şi distrug o mare parte dintre microorganismele patogene pe suprafeţe vii (tegument şi unele mucoase). Aceste preparate se utilizează topic (pe tegumente, mucoase, suprafaţa plăgii, în cavităţile naturale) şi nu trebuie să lezeze ţesuturile sau să atenueze procesul regenerării, să se absoarbe în cantităţi semnificative. Condiţie obligatorie – inofensivitatea suficientă pentru organism a porţiunii absorbite.

Preparatele chimioterapice – substanţele medicamentoase, care inhibă creşterea şi multiplicarea sau, care provoacă distrugerea anumitor agenţi patogeni în interiorul organismului. Preparatele menţionate deregleză dezvoltarea şi multiplicarea germenilor patogeni ai bolilor infecţioase şi invaziilor, deprimă proliferarea celulelor nediferenţiate maligne a organismului sau lezează ireversibil aceste celule. Preparatele nu trebuie să dăuneze organismului uman şi animal.

Preparatele chimioterapice trebuie să posede toxicitate mică, să pătrundă bine prin barierele biologice în ţesuturile şi mediile infectate, să nu perturbe funcţia hepatică, renală sau a altor organe şi să nu influenţeze negativ imunitatea. Farmacocinetica preparatelor trebuie să asigure menţinerea concentraţiei terapeutice a acestor substanţe în locurile unde sunt cantonate microorganismele care au provocat boala.

Câteva deosebiri dintre medicamentele antiseptice şi medicamentele chimioterapice sunt prezentate în tabelul 67.

Tabelul 67

Deosebirea proprietăţilor substanţelor antiseptice şi chimioterapice în acţiunea lor asupra bacteriilor

Proprietăţile preparatului	***Antisepticele***	***Chimioterapicele***
Mecanismele de acţiune tipice	Nespecifice – coagularea proteinelor celulei microbiene, dereglarea permeabilităţii membranare, inhibarea multor enzime	Specifice – inhibarea unor, strict anumitor reacţii enzimatice, propriu (specific) microorganismelor.
Activitatea antibacteriană (acţionează în diluare)	Relativ mică (1:100 – 1:10000)	Foarte superioară (1:1000000 şi mai mult)
Specificul de acţiune antimicrobiană	Foarte vast	Inhibă numai anumite specii de microorganisme
Rezistenţa microorganismelor	Rar, practic nu are semnificaţie	Apare uşor la majoritatea preparatelor
Modul de administrare	Local	Pe toate caile de administrare
Toxicitatea pentru macroorganism	De regulă, superioară	De regulă, redusă

Capitolul XVI. ANTISEPTICELE ŞI DEZINFECTANTELE

Antisepticele sunt substanţe antibacteriene larg utilizate. Unele substanţe sunt cunoscute încă de pe vremea vechilor egipteni, care le foloseau pentru îmbălsămarea şi conservarea mumiilor.

Antisepticele au o importanţă esenţială pentru practica stomatologică, întrucât specificitatea acţiunii antibacteriene asupra mucoasei bucale, cavităţii cariate, pulpei dentare etc. prevede obţinerea în temei a efectului local.

Substanţele antiseptice au utilizare vastă în **stomatologie** în diferite boli ale mucoasei bucale, în tratamentul cariei dentare, terapia canalelor radiculare după înlăturarea pulpei necrotice şi îndepărtarea dentinei afectate, tratamentul bolilor parodontale, pentru a inhiba sau reduce acumularea plăcii bacteriene, ca şi pentru sterilizarea mucoasei bucale anterior injectării unui anestezic local. Aplicate pe mucoasa bucală, pot preveni infecţiile la persoanele imunodeprimate ce urmează a suferi manevre stomatologice. Aplicate local, ca tratament complementar celui antibiotic, pot preveni endocardita bacteriană. În ape de gură, utilizate zilnic, contribuie la menţinerea implantelor dentare etc. Pentru dezinfectarea ţesuturilor dentare dure se pot folosi soluţiile antiseptice mai concentrate, decât pentru prelucrarea tegumentelor şi mucoasei. În legătură cu aceasta, grupa dată de substanţe se va examina mai minuţios.

Substanţele antiseptice trebuie:

- să inhibe dezvoltarea sau să distrugă germenii, deci, să aibă efect bacteriostatic sau bactericid;
- să aibă spectru antimicrobian cât mai larg;
- să posede indice terapeutic (doză toxică/ doză eficace) cât mai mare;
- să exercite efect rapid, să fie cât mai active;
- să nu determine reacţii adverse pe piele sau mucoase;
- să fie inofensive pentru om la utilizarea lor corectă;
- să nu posede acţiune toxică organotropă, alergizantă, mutagenă, oncogenă, iritantă asupra macroorganismului;
- formele farmaceutice utilizate să nu coloreze pielea pacientului, altereze pansamentele, lenjeria, îmbrăcămintea şi să nu emită miros neplăcut;
- să fie chimic stabile (pentru păstrare îndelungată), ecologic pure, formele farmaceutice să fie rezistente la lumină, temperatură, să nu piardă activitatea la sterilizare, păstrare şi contactul cu substanţele bioorganice (puroi, sânge, fecalii);
- să fie compatibile cu alte substanţe ce se aplică concomitent, preparatele combinate pot fi acceptate dacă realizează un efect aditiv sau sinergic, iar reacţiile adverse să nu se potenţeze şi să nu crească frecvenţa lor;
- să fie cu preţ accesibil.

Mecanismul de acțiune al substanțelor antiseptice și dezinfectante se realizează prin una sau mai multe din următoarele modalități.

➤ **Acțiunea pe peretele celular sau pe membrana externă**

Astfel acționează ***glutaraldehida*** și ***EDTA-ul. Glutaraldehida*** acționează pe peretele celular al germenilor gram-pozitivi, la nivelul legăturii dintre unitățile de peptidoglicani, slăbind rezistența peretelui. Pe germenii gram-negativi, acționează la nivelul membranei externe producând alchilarea proteinelor din componența acesteia cu distrugerea membranei și liza celulei. ***EDTA*** se combină cu cationii de pe membrana externă, ceea ce duce la pierderea a 30-50% din lipozaharidele din componența acesteia, cu creșterea sensibilității microorganismelor la agenții antimicrobieni.

➤ **Acțiune la nivelul membranei celulare**, constând fie în modificarea funcțiilor membranei celulare, fie în ruperea ei. Membrana celulară a bacteriilor are rolul de a scoate către exteriorul celulei protonii, care acidifică micromediul din jurul bacteriei. Agenții antibacterieni de tipul *bisfenolilor, salicilanilidelor, acizilor organici, coloranților acridinici* inhibă acest mecanism de pompă membranară. *Detergenții, fenolii și clorhexidina* determină însă disrugerea membranei celulare, cu pierderea consecutivă a componentelor mediului intracelular.

➤ **Acțiune la nivelul acizilor nucleici** care se poate realiza prin:
- intercalarea agentului antimicrobian în structura acizilor nucleici – *coloranții acridinici;*
- alchilarea componentelor acizilor nucleici – *formaldehida, glutaraldehida, etilenoxidul;*
- ruperea catenei de ADN și/sau ARN de către radicalii liberi formați ca urmare a acțiunii *agenților oxidanți;*
- agregarea materialului nuclear – *azotatul de argint.*

➤ **Acțiunea asupra proteinelor celulare** care poate consta în:
- denaturarea proteinelor – *alcoolii, fenolii;*
- alchilarea proteinelor – *formaldehida, glutaraldehida;*
- coagularea proteinelor din structura citoplasmei – *compușii halogenați;*
- denaturarea proteinelor enzimatice prin blocarea grupărilor tiolice – *agenții oxidanți, metalele grele;* acțiune la nivelul coenzimei EDTA sau acțiune la nivelul apoenzimei – *coloranții.*
- Există și alte mecanisme de acțiune ale medicamentelor antiseptice (ex. modificări de tensiune superficială la nivelul membranei celulare a microorganismului etc.).

Activitatea antisepticelor și dezinfectantelor este influențată de următorii *factori*:

- ***Concentrația substanțelor*** la locul de acțiune. Pentru majoritatea substanțelor concentrațiile medii au efect bacteriostatic, iar concentrațiile mari efect bactericid. Concentrațiile la locul de contact cu germenii poate fi însă influențată de intervenția unor *factori locali*, mecanici (adâncimea rănii, existența unor cruste sau țesuturi necrotizate) sau chimici (proteinele din structurile lezate pot reține prin absorbție o parte din agentul antimicrobian).

- ***Temperatura*** – fiecare creştere cu 10°C a temperaturii determină dublarea efectului.
- ***Substratul organic*** existent la locul acţiunii (ser, sânge, puroi, resturi alimentare, materii fecale etc.), diminuă eficacitatea substanţelor antiseptice şi dezinfectante. Excepţie fac compuşii cu iod, îndeosebi iodoforii.
- ***Susceptibilitatea speciei microbiene respective.*** Sensibilitatea la acţiunea agenţilor antimicrobieni scade în următoarea ordine: coci gram-pozitivi > coci gram-negativi > bacili gram-pozitivi > bacili gram-negativi > micobacterii. Formele sporulate şi virusurile sunt mai rezistente. *Micobacteriile* sunt omorâte de alcooli (inclusiv alcoolul iodat), formaldehidă, glutaraldehidă şi etilenoxid. *Virusurile* sunt influenţate diferit în funcţie de tipul lor. Astfel virusurile cu înveliş lipidic (herpetic, gripal) sunt inactivate de substanţe lipofile (solvenţi organici, fenoli, detergenţi). Virusurile lipsite de înveliş lipidic (picornavirusuri, papovavirusuri, retrovirusuri) sunt distruse numai de compuşii cu clor şi de aldehide. Virusul HIV (retrovirus cu înveliş lipidic) este distrus de căldură, compuşi cu clor, aldehide şi alcooli, dar rezistă la acţiunea radiaţiilor ultraviolete şi a detergenţilor cationici. *Ciupercile* pot fi distruse de iod, detergenţi cationici, acizi organici, fenoli halogenaţi, diamidine, compuşi organici mercuriali. În ceea ce priveşte acţiunea asupra *sporilor bacterieni*, aceasta poate fi de tip ***sporostatic*** (glutaraldehida în concentraţii mici, fenolii, crezolul, compuşii mercuriali, detergenţii cationici, clorhexidina şi coloranţii) sau de tip ***sporicid*** (glutaraldehida în concentraţii mari, formaldehida, hipocloriţii, compuşii cu iod, etilenoxidul, acidul peracetic, peroxidul de hidrogen).
- ***Mărimea populaţiei microbiene.*** Cu cât populaţia microbiană este mai puţin numeroasă, cu atât eficacitatea substanţelor este mai mare. De aici importanţa spălării prealabile a zonei de tratat.
- ***Acţiunea concomitentă a altor agenţi antimicrobieni.*** Astfel, EDTA creşte eficacitatea detergenţilor cationici, a coloranţilor şi fenolilor, pe când săpunurile - antagonizează acţiunea detergenţilor cationici.
- ***Forma farmaceutică*** sub care se foloseşte agentul antimicrobian.
- ***Vârsta germenilor patogeni.*** La populaţiile bătrâne membrana este mai puţin permeabilă.
- ***Factorii de mediu*** precum: pH-ul (alcalinitatea mediului diminuă eficacitatea fenolilor, dar o creşte pe cea a coloranţilor acridinici); *umiditatea relativă a aerului* (importantă în cazul dezinfectantelor în formă de vapori – ex.: eficacitatea formaldehidei creşte proporţional cu creşterea umidităţii); *duritatea apei* folosită la prepararea soluţiilor (duritatea crescută a apei diminuă eficacitatea detergenţilor cationici şi iodoforilor).

După structura chimică, antisepticele se pot diviza în compuşi anorganici (halogenii, oxidanţii, acizii şi bazele slabe, compuşii metalelor grele) şi organici (grupa fenolului, aldehidele, coloranţii, detergenţii, alcoolii, preparatele de provenienţă vegetală şi animalieră).

1. **Halogenii:**

a) preparatele iodului: tinctura de iod, soluția Lugol, Iodoform[R], Iodinol[R], Iodopovidonă[R];
b) preparatele clorului: hipoclorit de sodiu, hipoclorit de calciu, cloramină B, cloramină T (Tolamina[R]), halazonă, dicloramină T, monalamină disodică (Pantocid[R]), clorhexidină, clorhexidină gluconat (Betasept[R]) etc.

2. **Agenții oxidanți:** peroxid de hidrogen, peroxid de uree, peroxid de sodiu, peroxid de magneziu și calciu, perclorați de sodiu și calciu, permanganat de potasiu, ozon.
3. **Acizii:** acid boric, acid benzoic, acid salicilic, acid tricloracetic, acid lactic.
4. **Bazele:** hidrocarbonat de sodiu, tetraborat de sodiu, hidroxid de calciu, calcină, calmecină, amoniac.
5. **Detergenții:**

a) cationici: clorură de benzalconiu, bromură de cetrimoniu, bromură de cetilpiridiniu, cetrimidină, cetrimidină – clorhexidină, dequaliniu, cerigel, etoniu degmicid, miramistină etc.;
b) agenții anionici: săpunurile propriu-zise, laureat de sodiu, laurilsulfonat de sodiu, ricinoleat de sodiu etc.;
c) agenții amfoteri: dodicină, seria compușilor Tego;
d) neionici: seria de compuși Tweene.

6. **Alcoolii:** alcool etilic, izopropilic, benzilalcool, feniletanol, fenoxietanol, glicerină.
7. **Fenolii:** fenol, soluția Walkhoff, soluția Bonain, crezol, tricrezol, rezorcină, hexilrezorcinol, cloroxilenol, timol, eugenol, hexaclorofen (hexetidină), vagotil, policrezulen etc.
8. **Coloranții:**

a) coloranții acridinici: acriflavină, proflavină, euflavină, etacridină, verde de briliant, lactat de etacridină;
b) coloranții rosanilinici: violet de gențiană;
c) coloranții azolici: hexetidină (Hexoral[R]), azulene (Romazulan[R]); ambazonă (Faringosept[R]);
d) trimetiltionină (albastru de metilen).

9. **Compușii metalelor grele:**

a) compușii cu argint: azotat de argint, colargol, protargol;
b) compușii cu aluminiu: clorură de aluminiu, acetat de aluminiu, tartrat de aluminiu etc;
c) compușii cu zinc: sulfat de zinc, clorură de zinc;
d) compușii de mercur: diclorură de mercur, oxicianură de mercur, oxid galben de mercur, mercur amoniacal, subclorură de mercur (Calomel[R]), boratul fenilmercuric (Fenosept[R]), mercuricrom.

10. **Aldehidele:** aldehidă formică (Formaldehida[R]), paraformaldehidă, glutaraldehidă, formacrezol, lizoform, pastele rezorcin – formică, paracină, rezoformică, hexametilentetramină (Metenamină[R]).
11. **Derivații nitrofuranului**: nitrofural, furagină (Furazidin[R]).
12. **Derivații 8-oxichinolinei**: clorchinaldol, chinozol.

13. **Derivați de chinoxalină:** chinoxidină, dioxidină.
14. **Uleiuri eterice:** ulei de tim, ulei de scorțișoară, ulei de mentă, ulei de cuișoară, ulei de eucalipt.
15. **Derivații imidazolului:** metronidazol.
16. **Altele** (de origine vegetală): usninat de sodiu, novoimanină, sanguiritrină, clorofilipt, eucalimină, arenarină, tinctură de gălbenele, de eucalipt etc.
17. **Preparate combinate:** Anti-Angin[R], Hexaliz[R], Dinexan A[R], Laripront[R], Lisoplac[R], Mundisal gel[R], Pansoral[R], Parodium[R], Piralvex[R], Poliseptol[R], Sebidină[R], Fitosept[R], Eludril[R].

Agenții oxidanți

Agenții oxidanți sunt reprezentați de: ***peroxidul de hidrogen*** (H_2O_2), ***peroxizii metalici*** (de sodiu, magneziu, zinc, calciu), ***perborații de sodiu și calciu, permanganații, ozonul.***

Peroxidul de hidrogen (apa oxigenată) în contact cu peroxidaza (catalaza) existentă în țesuturile vii, produce radicali liberi cu efect puternic oxidant asupra componentelor structurale ale microorganismelor. Are efect bactericid pe germenii gram-pozitivi și gram-negativi, inclusiv pe anaerobi. La concentrații mari are și efect sporicid. Efectul este rapid și de scurtă durată. Efectului oxidant i se adaugă și acțiunea mecanică a oxigenului molecular care formează o spumă albicioasă care înlătură detritusurile din plagă și are și acțiune hemostatică.

Soluțiile de peroxid de hidrogen manifestă acțiune astringentă locală (antiinflamatoare), cauterizantă, deodorantă și înălbitoare, crește coagularea sângelui, accelerând transformarea fibrinogenului în fibrină.

Soluțiile de peroxid de hidrogen se livrează sub formă de trei preparate: peroxid de hidrogen concentrat, hidroperit (Perhidrol[R]), peroxid de hidrogen diluat.

Peroxidul de hidrogen concentrat și Perhidrolul uneori se utilizează în practica stomatologică pentru înălbirea coroniței dentare (după obturarea canalelor radiculare). În gingivita hipertrofică soluția de 5% se injectează în baza papilei gingivale.

Soluția 3% de peroxid de hidrogen (apa oxigenată) se folosește ca: *antiseptic* pentru curățarea mecanică a plăgilor, desprinderea pansamentelor aderente îmbibate cu sânge (deoarece oxigenul format în profunzime se ridică la suprafață, antrenând crustele), antisepsia pielii mâinilor.

Nu se utilizează apa oxigenată în plăgile profunde și nu se introduce în cavități (din cauza pericolului de embolie). Peroxidul de hidrogen concentrat poate provoca arsura mucoasei.

Deși apa oxigenată nu este eficientă în contact cu pielea integră, se folosește totuși în combinație cu alte antiseptice pentru antisepsia cavităților dentare, a canalelor radiculare, antisepsia mucoasei bucale sub formă de gel sau apă buvabilă în concentrație de 1,5% sau altă formă de *soluție 3% de peroxid de hidrogen diluată 1:1 sau 1:2.* Deseori este folosită sub formă de gargarisme în tratamentul stomatitelor sau pentru dezodorizarea cavității bucale.

Ca hemostatic, apa oxigenată se utilizează în mici hemoragii capilare gingivale și pentru realizarea hemostazei în canalele radiculare în timpul extirpării vitale.

Pentru efectul *decolorant*, peroxidul de hidrogen este incorporat în paste folosite la albirea dinților vitali și devitali sub formă de peroxid de carbamidă, în care apa oxigenată este cuplată cu ureea.

Perhidrolul este caustic pentru țesuturi (piele, mucoase). Aplicat pe acestea, provoacă arsuri iritative cu o escară albă, durerea dispărând într-o oră.

În *stomatologie* se folosește sub formă de spălaturi bucale (0,25%) în tratamentul gingivitei ulcerative, ca soluție de irigare a canalelor pentru debridare (3%), pentru a trata „limba păroasă" (apărută ca reacție adversă medicamentoasă post tratament cu cloramfenicol).

Peroxidul de uree, soluție 3% în glicerol, este folosit pentru irigarea canalelor radiculare.

Peroxizii metalici sunt compuși care prin hidroliză eliberează peroxid de hidrogen. Se folosesc pentru irigarea canalelor după izolarea dintelui (peroxidul de sodiu); în procesul de detartraj (peroxidul de magneziu și calciu intră în componența pastelor de dinți spumante); se aplică pe răni contaminate cu anaerobi (peroxidul de zinc). O pastă ce conține peroxid de zinc și ulei de cuișoare (Eugenol[R]) reduce durerea și are efect antiseptic pe pulpa dentară expusă.

Perborații de sodiu și ***de calciu*** eliberează oxigen, în contact cu apa și țesuturile. Au efect antiseptic și deodorant fără a fi iritante. Sunt utilizați aproape exclusiv în *stomatologie* pentru spălaturi bucale în gingivitele acute ulcerative, glosite, stomatite (sol. apoasă 2%). Intră și în componența unor paste de dinți. Utilizarea prelungită poate produce la nivelul limbii pete negre și hipertrofia papilelor cu aspect păros.

Tetraboratul de sodiu (*Borax, Biborat de sodiu*) se prezintă ca o pulbere cristalină sau amorfă, incoloră, inodoră, solubilă în apă, cu reacție alcalină în apă și cu reacție acidă în glicerină. Acționează bactericid și are și acțiune ușor astringentă. Ingerat, este toxic, de aceea nu se recomandă în gargarisme.

Se folosește ca *antiseptic*, sub formă de glicerină boraxată (borax – 4 g, glicerină – 30 g) pentru badijonaj în stomatitele aftoase și micozele cavității bucale, sub formă de soluție glicerinată (2-4%) ca tamponament în afecțiunile mucoaselor, ca soluție apoasă 3% sub formă de aplicații locale cu comprese în afecțiuni inflamatorii tegumentare, în amestec cu acid boric (Eusol[R]), cu hipoclorit de calciu (soluție Dakin[R]), ca pansament umed în plăgi infectate tegumentare.

Permanganatul de potasiu este antiseptic cu eficacitate germicidă slabă.

S-a utilizat mult în trecut ca antiseptic, actualmente fiind mai puțin folosit. În ce privește modul de acțiune, permanganatul de potasiu la interacțiunea cu țesuturile se descompune, formând inclusiv oxigenul atomar și bioxidul de mangan. Oxigenul atomar este un agent antiseptic și deodorant puternic, iar bioxidul de mangan – astringent și cauterizant (cu proteinele tisulare formează albuminate dense). Efectele scad în prezența proteinelor.

Permanganatul de potasiu se utilizează în practica stomatologică ca remediu antiseptic, antiinflamator și deodorant pentru gargarismele cavității bucale (soluție de 0,01-0,1%), pentru spălarea plăgilor și mucoaselor, în stomatite, gingivite (soluție de 0,05-0,1%). În soluție de 2-5% se folosește în tratamentul combustiilor, contribuind la cicatrizarea rapidă („sub crustă").

Ca oxidant puternic permanganatul de potasiu (soluţie 0,02-0,1%) se întrebuinţează pentru lavajul gastric în tratamentul complex al intoxicaţiilor cu alcaloizi, preparatele fosforului (nu este eficient în intoxicaţiile cu cocaină, atropină, barbiturice).

Ozonul – este un gaz albăstrui cu miros înţepător, instabil, puternic oxidant cu efect *antiseptic cu eficacitate germicidă slabă.* Utilizarea este limitată, deoarece fiind inhalat, are acţiune iritantă asupra mucoasei aparatului respirator (leziunile care apar pot evolua până la edem pulmonar acut).

Ozonul are o capacitate mare de a oxida substratul prin descompunerea rapidă cu eliberarea de oxigen atomic.

Acţiunea antiseptică este puternică, dar limitată în timp prin transformarea [O] în O_2. Acţionează fungicid asupra *Candida albicans.*

Se utilizează pentru antisepsia canalelor radiculare: sub formă de ozonoterapie (insuflare de ozon în canalele radiculare sub forma unui amestec de ozon şi oxigen cu concentraţia maximă de ozon de 5%) în gangrene simple şi complicate, pulpite purulente totale, pulpite cronice pentru dezinfecţia protezelor, precum şi pentru dezinfecţia apei.

Halogenii

Clorul şi substanţele eliberatoare de clor – acţionează datorită clorului eliberat prin două mecanisme:

- oxidarea grupelor -SH ale enzimelor şi proteinelor bacteriene; clorul dizolvat în apă formează acidul hipocloros care este instabil şi eliberează oxigen atomic;
- halogenarea grupelor $-NH_2$ ale proteinelor.

Sunt active faţă de *bacterii, protozoare, virusuri.* Clorul este un *antiseptic şi dezinfectant puternic*, având coeficient fenolic 150-300. Este iritant pentru mucoasa conjunctivală, nazală, faringiană. Concentraţiile mari pot produce acidoză, colaps, moarte.

Derivaţii clorului se utilizează pentru dezinfecţia apei potabile, a piscinelor, apelor infectate din spitale, a instrumentelor, lenjeriei, sputei, puroiului, urinei, sângelui, fecalelor, încăperilor şi pentru antisepsia tegumentelor, plăgilor, mucoaselor etc. Se mai utilizează ca decoloranţi, deodoranţi şi detoxifianţi.

Hipocloriţii – sunt săruri ale acidului hipocloros, puţin stabile chimic, motiv pentru care trebuie preparaţi proaspăt.

Hipocloritul de sodiu – este un dezinfectant şi antiseptic cu eficienţă germicidă medie. Acţiunea sa este mai redusă de 4 ori decât a cloraminei T. Este foarte puţin stabil. Se descompune, dând naştere acidului hipocloros (foarte slab).

Acţionează prin oxidarea puternică a componentelor celulare şi prin halogenarea proteinelor. Acţiunea germicidă se datorează penetrării acidului hipocloros prin membrana citoplasmatică, efectul letal fiind rapid. Ţesuturile sănătoase cu circulaţie normală nu permit realizarea concentraţiei necesare de clor şi proteinele lor nu sunt descompuse; hipocloriţii atacă doar ţesuturile necrozate.

În ce priveşte modul de acţiune şi spectrul antimicrobian, posedă efect bacteri-

cid pe germeni gram-pozitivi și gram-negativi; virulicid (este dezinfectant de elecție pentru virusuri); foarte eficient pentru HIV; acțiune moderată asupra HBV; fungicid; sporicid, mai ales, la pH de 7,6.

Ca *antiseptic*, se utilizează pentru îndepărtarea în cantități mari a țesuturilor necrozate din plăgi. Pentru acest scop se folosește sub formă de *soluție Dakin (0,5% hipoclorit de sodiu)*; în gangrena pulpară; pentru spălaturile antiseptice din cadrul tratamentului mecanic de canal (sol. 2,5- 3%); pentru îndepărtarea pulpei necrozate în 1-2 minute sub formă de *antiformină* (soluție concentrată și stabilizată de *hipoclorit de sodiu* în exces de *hidroxid de sodiu*, ce conține aproximativ 10% „clor disponibil" și 10% hidroxid de sodiu); în parodontopatii se folosește pentru înmuierea tartrului dentar și lichefierea colecțiilor purulente; în herpesul labial (tratarea în stadiul prodromal împiedică veziculația); în stomatologie se folosește: soluție Dakin diluată pentru tratamentul stomatitei ulcerative acute; soluție 5% hipoclorit de sodiu alternativ cu soluția de peroxid de hidrogen pentru irigarea canalelor.

Ca *dezinfectant*, este folosit pentru dezinfecția protezelor mobile și mobilizabile (1%), a conurilor de gutapercă; dezinfecția amprentelor și a modelelor de ghips (10%); dezinfecția suprafețelor cu hipoclorit de sodiu, diluat în apă 1:50-1:100, timp de 10-30 minute sau cu apa de Javel 2-10% după curățire; dezinfecția excretelor; dezinfecția apei care circulă în sistemul de apă al unitului dentar. Hipocloritul de calciu este folosit ca înălbitor al dinților.

Cloraminele – acționând asupra azotului aminic, clorul dă naștere la *cloramine*, care prin gruparea -ClN- sunt bactericide.

Spectrul de acțiune include bacterii gram-pozitive și gram-negative, precum și micobacterii (inclusiv *b. Koch)*.

Cloramina T (toluat de cloramină) – acționează prin denaturarea proteinelor asupra bacteriilor gram-pozitiv și gram-negativ, sporilor, micobacteriilor, fungilor și virusurilor.

Ca *antiseptic*, se utilizează în plăgi; în stomatologie – pentru antisepsia cavității bucale înainte de extracții sau intervenții chirurgicale parodontale; pentru antisepsia cavității bucale în pioree alveolară, stomatite ulceroase (timp de cel mult 2-3 săptămâni deoarece cloramina irită mucoasele); în canalele radiculare cu gangrenă. Se folosesc: soluția 1-3%, sub formă de spălături cu aspirație; soluția 15%, sub formă de pansamente de scurtă durată, deoarece clorul difuzează prin canaliculele dentare; de asemenea, în amigdalite; pentru pielea mâinilor: după spălare cu apă și săpun, în 10 minute.

Ca *dezinfectant*, se folosește pentru apa potabilă, obiectele de porțelan (soluția 10%), *protezele dentare* (imersia acestora peste noapte în *soluție 0,5% cloramină* îndepărtează mucusul și depozitele fetide).

Cloramina B este dezinfectant și antiseptic cu eficacitate germicidă medie, asemănătoare cu cea a cloraminei T, dar mai slabă, având un indice fenolic de 20-25. Soluțiile folosite se pot prepara cu apă comună, prin dizolvarea comprimatelor în apă.

În practica stomatologică soluția de 2-4% de cloramină B se utilizează pentru prelucrarea cavității dentare în carie și pentru dezinfecția canalelor radiculare, iar

soluția de 0,25-0,5% – pentru tratamentul plăgilor infectate, spălătura mucoaselor, pungilor parodontale. La utilizarea îndelungată soluțiile de cloramină B pot manifesta acțiune iritantă. Cloramina este contraindicată în procesele inflamatorii acute ale mucoasei bucale. Uneori se observă idiosincrasie la preparat.

Este utilizată ca *antiseptic* pentru cavitatea bucală: soluție din 4 compr./1 litru apă sub formă de gargarisme; în plăgi (soluție din 2-6 compr. la 1 l apă); pentru mâini (soluție din 10 compr. la 1 l apă).

Ca *dezinfectant* se folosesc soluții 2-5% pentru instrumente chirurgicale, rufe; pentru obiecte nemetalice (soluție din 10 comp./1 l apă).

Dicloramina T este un antiseptic cu eficacitate germicidă medie, mai puternică decât a *cloraminei*. Soluțiile eliberează lent dicloramina în faza apoasă, având o acțiune *bactericidă* de lungă durată.

Se utilizează ca *antiseptic* în plăgi și canale radiculare.

Halazona este dicloramina derivată a acidului benzoic (acid 4-dicloro-sulfamoil benzoic). Se utilizează pentru dezinfecția apei.

Cloroazodina este antiseptic *și* dezinfectant cu eficacitate germicidă medie. Se utilizează ca antiseptic pentru plăgile infectate sub formă de irigații și pansamente umede și ca dezinfectant pentru apă.

Acțiune antiseptică și deodorantă pronunțată posedă compusul organic al clorului - *monalazona disodică* (Pantocidul[R]).

Clorhexidina, un alt derivat de clor, este activă față de bacteriile gram-pozitive și parțial pe cele gram-negative, dar inactivă față de micobacterii, fungi, spori și virusuri. Prezența substraturilor organice ca și a detergenților cationici îi diminuă activitatea. Are avantajul de a nu fi iritantă. Soluția 0,5% în alcool este folosită ca dezinfectant pentru păstrarea instrumentarului, iar soluția 2-4% de clorhexidina gluconat (Betasept[R]) este folosită pentru pregătirea câmpului operator și spălarea mâinilor personalului medical. În **stomatologie,** sol. 0,2-1% folosită zilnic pentru clătirea gurii reduce semnificativ placa bacteriană de pe suprafața dinților și de la nivelul joncțiunii dentogingivale, dar poate produce pătarea dinților și limbii, modificarea simțului gustativ și descuamarea mucoasei bucale. În concentrație de 1% în paste de dinți diminuă marcat placa bacteriană și frecvența gingivitei. Sol. 1,5%, eventual asociată cu cetrimida (detergent cationic), este folosită ca antiseptic pe canale.

Iodul și substanțele care conțin iod – acționează asupra grupărilor SH ale proteinelor microbiene și asupra sistemului de transport al electronilor prin membrană.

Iodul – se prezintă la temperatura camerei ca o substanță solidă cu aspect metalic sub forma unor cristale lamelare albăstrui-negricioase (brune) ce degajă vapori cu miros caracteristic. Se mai prezintă și sub formă de iodură de sodiu sau potasiu în soluție apoasă sau tinctură de iod.

Din punct de vedere al mecanismului de acțiune, *iodul* acționează asupra grupărilor SH ale proteinelor microbiene și asupra sistemului de transport al electronilor prin membrană. Astfel, iodul este parțial adsorbit de proteine sau parțial legat de acestea, formând în final un complex iod-proteină (mecanism de halogenare). Acțiunea germicidă este directă prin ionul de iod și nu indirectă prin oxigen (oxidantă),

deoarece acidul hipoiodos care eliberează [O⁻] are acțiune slabă. Acest proces blochează ireversibil ciclurile metabolice vitale ale microorganismelor, în prezența materiei organice, o parte din iod este legat covalent, dar cea mai mare parte formează complexe cu legături slabe din care iodul este eliberat lent. Astfel, eficiența imediată pare oarecum diminuată, dar după o perioadă de 15-60 de minute ea se menține la nivel constant. Din acest motiv, preparatele comerciale conțin iod în exces, pentru ca materia organică să nu influențeze negativ eficiența imediată.

Iodul are spectru larg de acțiune. Iodul elementar este letal pentru majoritatea microorganismelor inclusiv protozoarele, virusurile și ciupercile.

Iodul este bine tolerat de țesuturi. Pătrunde prin piele și mucoase, o parte fiind resorbit. În organism se fixează, mai ales, în țesutul conjunctiv și în tiroidă și trece ușor în celule. În profunzime dă o inflamație fibrinoidă care mărește activitatea leucocitară, drept pentru care se pensulează local în parodontite marginale cronice.

Se elimină în principal prin urină. Secundar se mai elimină prin salivă, secreția glandelor sudoripare, suc gastric etc.

Iodul provoacă următoarele efecte adverse:

- *intoxicația acută:* ingestia unei cantități relativ mari produce iritație gastrointestinală cu vărsături, dureri abdominale, diaree, hipotensiune arterială, colaps, edem pulmonar acut. Tratamentul se face cu sol. 10% de tiosulfat de sodiu. DL= 30-150 ml tinctură de iod.
- *intoxicația cronică (iodism):* hipersecreție a mucoaselor (coriză), faringită, stomatită, leziuni cutanate (furunculoză, acnee, erupții cutanate).
- *risc de sensibilizare:* mai ales, după aplicații locale. La persoanele sensibilizate apar: erupție cutanată generalizată, leziuni mucoase, astm bronșic (sindrom iod-alergic), febră. Tratamentul se face cu sol. 10% de tiosulfat de sodiu.
- aplicarea iodului în zona feței are mai multe inconveniente: este iritant, greu de suportat în regiunile piloase; este periculos pentru ochi; are gust dezagreabil când este aplicat pe mucoasa bucală.
- Modifică culoarea țesuturilor (mai evident la nivelul pielii, îndeosebi când se află sub formă de tinctură).

În practică, se apelează la următoarele forme: *tinctură de iod* (2% iod, 2% iodură de sodiu în alcool etilic de 50°); *soluția apoasă Lugol* (soluție apoasă de iod 5% cu iodură de potasiu) căreia i se poate adăuga glicerina; *soluție alcoolică* (2 și 6,5%) în glicerina (2%) sau în benzină; *soluția iod 2% în propilenglicol.*

Pentru antisepsia pielii sub formă de tinctură de iod (care trebuie să conțină o concentrație de iod mai mică de 2% și să fie aplicată pe pielea uscată, pentru ca iodul să nu precipite). Pentru antisepsia mucoaselor se preferă soluție apoasă Lugol, căreia i se adaugă glicerina 4%, pentru a adera și a înlătura precipitarea iodului (de către lichidele din cavități).

În practica stomatologică preparatele iodului se utilizează în maladiile inflamatorii ale mucoasei bucale, pentru prelucrarea canalelor radiculare în pulpită și peridontită etc.

Sub formă de tinctură de iod (alcool iodat cu 2,5% iod) se folosește în stomato-

logie ca antiseptic pe canalele dentare (împreună cu creozol), în aplicații locale, pentru a demonstra prezența plăcii bacteriene (prin pătare) și a dentinei cariate, aplicată local în actinomicoze. Soluția de iod în amestec cu glicerină, apă și iodură de zinc se folosește în tratamentul gingivitei, pericementitei și buzunarele septice. Preparatele iodului se mai folosesc în tratamentul osteomielitei purulente a oaselor maxilare.

Soluția Lugol (în glicerină), iodinolul și soluția alcoolică de iod sunt întrebuințate în tratamentul stomatitelor candidozice, pentru ionoforeză în pulpite, periodontite și artrite ale articulației temporo-mandibulare.

Iodoformul – este un derivat organic care conține iod. Se prezintă sub formă de cristale hexagonale galbene, cu miros dezagreabil și persistent și gust neplăcut. Prin combinare cu hexametilentetramină, uleiuri eterice sau cumarină se îndepărtează mirosul neplăcut.

Este insolubil în apă, se solubilizează ușor în lipide.

În plagă se solubilizează și eliberează foarte lent iodul, acțiunea antiseptică fiind prelungită. Are efect slab antiseptic și slab anestezic local de suprafață. Diminuă secrețiile plăgilor, usucă plăgile, favorizează procesele de granulație și, cicatrizarea plăgilor.

În stomatologie se folosește în amestec cu apă și glicerină pentru tratarea buzunarelor septice, iar sub formă de paste cu 5-7% iodoform în tratamentul alveolitelor.

Ca antiseptic, este foarte util în plăgi anfractuoase din cavitatea bucală, unde se aplică sub formă de meșe de tifon sterile impregnate cu iodoform în concentrație de 20%, care pot fi menținute pe loc 8-14 zile (iodotamp); pe tegumente se aplică sub formă de unguent sau soluție eterică 10%; în canalele radiculare cu gangrenă simplă și complicată se aplică sub formă de meșe de vată sterile îmbibate în soluție Walkhoff și iodoform sau sub formă de pastă Walkhoff; se mai folosește pentru obturarea canalelor radiculare cu eugenat de zinc iodoformat (pe lângă rolul antiseptic conferă radioopacitate obturației de canal).

Iodoforii – sunt combinații complexe ale iodului cu un agent tensioactiv solubilizant neionic (frecvent), cationic sau anionic (rar). Agentul tensioactiv are următoarele roluri:

- de „transportor" (purtător sau phoros) al iodului. Substanțele purtătoare de iod sunt polimeri neutri cu proprietăți amfipatice (de exemplu, *polivinil-pirolidona* în *povidone-iodine; poloxamerii* în *poloxamer-iodine);*
- de a crește solubilitatea iodului;
- de a oferi un rezervor susținut de eliberare a iodului.

Concentrația iodului în iodofori este de 0,5-2 %. Iodoforii conțin un indicator de eficiență a soluției, soluția brună sau galbenă fiind încă activă.

Iodoforii sunt solubili în apă și miscibili cu apa. Deoarece sunt puțin volatili, nu au miros. O parte din iodofori sunt incolori. Au pH neutru, sunt incompatibili cu *tiosulfat de sodiu* (petele de iodofori se pot îndepărta cu acesta); corodează metalele și din acest motiv nu se folosesc pentru instrumente de metal.

Iodoforii sunt antiseptice și dezinfectante cu eficiență germicidă medie. Acțiunea germicidă este determinată de iod. În iodofori, iodul se găsește sub 2 forme aflate în echilibru dinamic: legată (inactivă), ce eliberează iod pe măsură ce fracțiunea liberă scade și liberă (activă), cu acțiune caracteristică.

Complexul organic de iod are avantajul că păstrează iodul în soluţie şi îl eliberează lent în contact cu ţesuturile. De aceea, acţiunea este remanentă, cu durată prelungită, instalându-se în 1-6 minute de la contactul cu antisepticul.

În ce priveşte mecanismul de acţiune, eliberarea iodului în interiorul microorganismului determină oxidare toxică şi reacţii de substituţie. Iodul din *iodofori* produce denaturarea proteinelor microbiene. Acţiunea biocidă este rapidă (1-6 minute).

Acţiunea este *bactericidă* pe bacterii gram-pozitive şi gram-negative, spori, micobacterii, fungicidă, virulicidă (inclusiv HIV, HBV) şi slab sporicidă. Iodoforii penetrează bine în ţesuturi.

Se utilizează pentru antisepsia, fie prin badijonare cu o compresă îmbibată în soluţie, fie prin pulverizarea suprafeţei cu un spray a pielii integre, înainte de puncţia venoasă sau de intervenţii chirurgicale, a mucoasei bucale, înainte de puncţia anestezică sau de incizii, a mucoasei bucale şi faringiene inflamate; a dinţilor, înainte de o intervenţie aseptică intrapulpară, a plăgilor infectate, arsurilor, mâinilor, precum şi în micoze cutanate.

Se mai folosesc pentru dezinfecţia instrumentarului de cauciuc, plastic, sticlă (termometre) şi a suprafeţelor, modelelor de ghips prin imersie, protezelor din materiale acrilice/ceramice sau metaloceramice prin imersie, cerii pentru ocluzie prin spray sau ştergere.

Iodopovidona (Betadina[R]), un complex al iodului cu polivinil-pirolidona, are spectru antibacterian larg (germeni gram-pozitivi şi gram-negativi, inclusiv tulpinile rezistente la antibiotice, micobacterii, fungi, virusuri, protozoare), acţiune rapidă (15-30 sec.) şi este lipsit de efect iritant. Este folosit în tratamentul bolii parodontale, pentru irigarea şanţului gingival şi ca tratament complementar în profilaxia cu antibiotice a endocarditei bacteriene.

Alcoolii

Etanolul **(alcoolul etilic)** – este un lichid incolor, cu miros agreabil şi gust arzător, miscibil cu apa.

Alcoolul etilic produce precipitarea şi deshidratarea albuminelor şi dizolvarea lipidelor. Acţiunea se produce la o concentraţie minimă de 30-40%, iar efectul optim are loc la concentraţia de 55-70%, deoarece aceasta asigură pătrunderea substanţei în celula bacteriană în cantitate eficientă. Apa previne evaporarea rapidă, asigurând pătrunderea alcoolului în ţesuturi. La nivelul membranei celulare produce dezmembrarea bistraturilor lipidice prin dizolvarea lipidelor componente şi denaturare proteică cu ruperea membranei celulare.

La o concentraţie de peste 70% acţiunea este anulată, deoarece albuminele tisulare sunt precipitate brusc şi alcoolul nu mai poate penetra.

Acţionează bactericid pe toate bacteriile patogene vegetative gram-pozitive şi gram-negative, inclusiv bacilul Koch. Nu acţionează pe sporii uscaţi, aceştia putând supravieţui (uneori) chiar în alcoolul de 90°. Are acţiune virucidă, însă nu distruge HBV. Este antimicotic.

Se foloseşte ca antiseptic pe piele, înainte de puncţii, injecţii, intervenţii chirurgicale. Pielea trebuie să fie uscată înainte de aplicare. În amestec cu *clorhexidina*

(0,5%), *iodul* (1-2%) sau *lauralinium acetat* (5%), *etanolul* 70% folosit pentru același scop este mult mai eficient.

Spălarea mâinilor cu *alcool 70%* timp de un minut echivalează cu spălarea corespunzătoare cu săpun timp de 6-7 minute.

Alcoolul etilic intră în compoziția majorității apelor de gură.

În *stomatologie* poate fi folosit pentru canalele radiculare în timpul extirpărilor pulpare, deoarece se adaugă și efectul deshidratant folosit pentru uscarea acestora. *Alcoolul* a fost folosit și ca antiseptic al plăgii dentare în tratamentul cariei simple. Datorită efectelor toxice pulpare, nu se mai recomandă folosirea alcoolului pe plaga dentinară.

Deoarece *alcoolul* este inflamabil, se vor lua măsuri de precauție înainte de folosirea echipamentelor de diatermie sau electrice.

Ca dezinfectant este utilizat pentru instrumente (în concentrație de 50-70%; spre exemplu, cleștii folosiți în ortodonție se dezinfectează cu *alcool etilic de 70°* timp de 30 de secunde, după ce în prealabil au fost spălați și uscați; portamprentele (lingurile) pot fi dezinfectate după curățire cu *alcool etilic de 70°* timp de 30 de secunde dacă nu pot fi sterilizate prin autoclavare), pentru suprafețe curate (cum ar fi lampa, butoanele de comandă, fotoliul stomatologului, se folosește *alcoolul de 70%* pentru dezinfecția punților de metal înainte de a le introduce în cavitatea bucală se folosește *alcool etilic de 70°* (nu se recomandă *apa de Javel*, deoarece corozează metalele).

Alcoolul este contraindicat pentru dezinfecția instrumentelor chirurgicale sau stomatologice, deoarece nu distruge sporii bacterieni.

Ca solvent, este folosit pentru creșterea activității antimicrobiene a altor antiseptice, ca *iod, clorhexidina, hexaclorofen, derivați organo-mercuriali, triclosan.*

Propanolul – există sub două forme: 1-*propanol* și 2-*propanol*.

Acționează bactericid. Acțiunea antimicrobiană se produce cu viteză mai mare ca la *etanol*. Este bactericid pentru *Stafilococcus aureus*.

Ca *antiseptic*, se folosește pentru pielea mâinilor și pentru tegumente sub forma soluțiilor 30-40%.

Soluția de *N-propanol* 60% a fost propusă de Comitetul European de Standardizare ca referință pentru testarea produselor de antisepsie chirurgicală a mâinilor.

Ca *dezinfectant*, este utilizat pentru unele materiale dentare (prin imersia acestora în soluția 70%, timp de 30 minute): proteze dentare, gume, gutapercă, ceară.

Propanolul este contraindicat pentru dezinfectarea amprentelor din alginat, deoarece produce contracția acestora.

Mai au acțiune antiseptică ***izopropanolul, benzilalcoolul, feniletanolul, fenoxietanolul, glicerina, cloroformul*** folosit în stomatologie pentru îndepărtarea reziduurilor din cavități și canale, iar sub formă de soluție 50% timol în cloroform pentru sterilizarea cavităților.

Aldehidele

Formaldehida – aldehidă acidului formic; se prezintă ca un gaz solubil în apă. Soluția apoasă 35% este cunoscută sub denumirea de formol. Formolul este un lichid cu miros caracteristic și gust caustic. Eliberează treptat *formaldehida*.

Formaldehida exercită un efect *bactericid* prin lezarea membranei celulei bacteriene. Denaturează brutal şi neselectiv proteinele bacteriene, realizând blocarea grupărilor amino şi carboxilice ale acestora. La fel se întâmplă şi în cazul acizilor nucleici. Mecanismul prin care se realizează aceste efecte este reprezentat: de întreruperea lanţului proteic şi al acizilor nucleici prin adăugarea grupărilor alchil, cu formarea unor legături chimice la nivelul grupărilor funcţionale ale acestora.

La concentraţii mari, formaldehida produce precipitarea proteinelor.

Prin legarea formaldehidei la grupările amino şi carboxilice libere ale proteinelor, acestea capătă un aspect cornos.

Formaldehida este un *antiseptic de suprafaţă*, fără a penetra în profunzime deoarece coagulează proteinele.

Expuse la *formaldehida*, toxinele bacteriene se transformă în anatoxine (toxoizi), lipsite de toxicitate, dar cu păstrarea puterii antigenice (efect pe care se bazează obţinerea unor vaccinuri).

Are proprietăţi *astringente* şi diminuă secreţia glandelor sudoripare.

Acţionează *bacteriostatic* la concentraţie de 1:5000 şi *bactericid* la concentraţie de 1:2000.

În stomatologie formaldehida se poate folosi în canalele radiculare în cazul gangrenelor, unde exercită rol antiseptic şi mumifiant. Formele sub care este folosită formaldehida în canalele radiculare sunt *tricrezolformalina, formocrezol, sol. Rockle's nr. 4 şi nr. 8 şi Rockle's essential.*

Se foloseşte ca pansament de canal împreună cu *crezolul (formocrezol)*, în tratamentul stomatitelor (soluţie 0,2-1% în glicerină).

Se mai utilizează pentru mumificarea pulpei radiculare în extirparea devitală cu *arsenic* (sub formă de *tricrezolformalină*), ca ingredient în pastele folosite pentru obturaţia canalelor radiculare în gangrene (materiale din grupa bachelitelor; ex: *Forfenan, Riebler, Foredent, Treatment Spad*). A mai fost utilizată pentru proprietăţile sale antiseptice ca ingredient în apele de gură. Datorită efectului iritant asupra mucoaselor (folosită timp îndelungat produce hemoragii capilare la acest nivel), este contraindicată ca antiseptic pentru mucoasa cavităţii bucale. Din cauza acţiunii posibil oncogene utilizarea ei este limitată.

Ca *dezinfectant* pentru încăperi se foloseşte *formaldehida* sub formă de vapori (proces numit *formolizare*). Pentru ca formolizarea să fie eficientă trebuie ca umiditatea, temperatura şi concentraţia de formaldehida să fie foarte bine controlate. Formolizarea este necesară şi pentru braţul Doriot de la turul unitului şi pentru lampă.

Pentru instrumente, soluţia de formaldehida utilizată se diluează în prealabil şi, înainte de formolizare, instrumentele trebuie curăţite de toate urmele de substanţe proteice. Formolizarea este un proces foarte lent, numai după 24 de ore instrumentele putând fi considerate ca fiind dezinfectate.

Obiectele de gumă, mănuşile de cauciuc, frezele şi acele endodontice se ţin 24 de ore în cutii cu soluţie de *formaldehida 2-8%.*

Datorită toxicităţii sale, actualmente *formaldehida* se utilizează doar în combinaţie cu alte aldehide (*GlioxalR, GlutaraldehidaR*) şi/sau cu *compuşi cuaternari de amoniu* pentru dezinfecţia suprafeţelor.

Paraformaldehida (*Paraform*[R]) – impropriu denumită *trioximetilen*, este un polimer al *formaldehidei*. La căldură sau la contact cu țesuturile vii *paraformaldehida* degajă *formaldehidă*.

Paraformaldehida are acțiune *antiseptică, astringentă, mumifiantă, devitalizantă* și *desensibilizantă*.

Intră în compoziția *pulberii Robin*, folosită în tratamentul gangrenei pulpare. Se mai folosește la: desensibilizarea dentinei hiperestezice; extirparea devitală a pulpei dentare.

Folosirea *paraformaldehidei* se face în amestecuri cu anestezice locale (*tetracaină*) sau cu *tricrezol, creolină, glicerină* și *oxid de zinc* (*triopasta Gysi*) sau pudrată direct sub bulete cu *eugenol*.

Glutaraldehida – este un dezinfectant cu eficacitate germicidă înaltă.

Mecanismul de acțiune este asemănător cu cel al *formaldehidei*. *Glutaraldehida* produce o denaturare brutală, neselectivă a proteinelor microbiene, pe care le fixează. Are acțiune rapidă, dar putere de penetrare limitată.

Acționează bactericid asupra bacteriilor gram-pozitive și gram-negative și micobacteriilor (inclusiv b. Koch), sporicid, virulicid.

Este foarte mult folosită în medicina dentară ca dezinfectant. Se recomandă folosirea soluției alcaline de glutaraldehida 2% în isopropanol 70% pentru suprafețe, instrumentar pătat cu sânge (imersie 30 de minute în soluție de glutaraldehida 2% (pentru virusurile hepatitei B și C, bacilul Koch), instrumentar spălat în prealabil (dezinfecție rapidă în 15-20 minute a instrumentelor introduse complet în baia cu soluție de glutaraldehida 2%), conuri de gutapercă, amprente elastomerice și modele de ghips, punți dentare metaloceramice prin imersie; pentru dezinfecția apei care circulă în sistemul de apă al unitului dentar.

Intră în compoziția primerilor și adezivilor dentari, asigurând antisepsia dentinei în tratamentul cariei cu compozite (ex. Gluma Bond, Syntac, ProBond).

Tinde să înlocuiască formaldehida, fiind mai eficace și mai puțin toxică.

Acizii

Încă din cele mai vechi timpuri, acizii au fost utilizați pentru conservarea alimentelor. Actual, ei sunt folosiți ca antiseptice și dezinfectante, agenți de cauterizare sau agenți de condiționare a unor suprafețe.

Acizii distrug majoritatea bacteriilor și fungilor prin modificarea brutală a pH-ului local. La concentrații mari pot fi sporicizi. Virusul herpetic este foarte sensibil la acidul fosfonoacetic. Ca antiseptice și dezinfectante se folosesc acizi anorganici (sulfuric, clorhidric, boric) sau acizi organici (benzoic, tricloracetic, lactic, salicilic).

Acidul boric este antiseptic slab, neiritant. Se poate aplica pe mucoase în concentrații de 1-4%. În această concentrație se poate folosi spălături în stomatite bacteriene și micotice, miros neplăcut din gură (deodorant). Acidul boric 4% sau boratul de sodiu (BoraxR) 12% în glicerina, se folosesc pentru tratamentul micozelor bucale. Acidul boric se poate utiliza ca supliment la pastele dentare, în necesitatea de a le oferi caracter acid. Doze mari pot produce fenomene toxice.

Acidul benzoic inhibă dezvoltarea bacteriilor. În mediul alcalin formează să-

ruri inactive. Nu este toxic, nu este iritant, este solubil în alcool etilic şi greu solubil în apă.

Se utilizează pentru antisepsia mucoasei bucale sub formă de soluţii alcoolice diluate 0,1-0,5-1% ca spălaturi bucale în gingivite; în unguente 5-10% în cheilite micotice, zăbăluţe, pentru conservarea alimentelor şi preparatelor farmaceutice: concentraţia de 0,1% are acţiune conservantă moderată la pH< 5; pentru prevenirea transmiterii infecţiilor în laboratorul dentar, acidul benzoic se adaugă în piatra ponce utilizată la lustruit.

Benzoatul de sodiu – sare a acidului benzoic, este incorporat în apele de gură alături de alcoolul etilic.

Acidul carbonic slab se utilizează pentru criodestrucţie în pulpită.

Acidul lactic – deţine proprietăţi antiseptice locale şi cheratolitice. Intră în compoziţia preparatului GorgarismR cu acţiune antiseptică şi deodorantă pentru cavitatea bucală. Se foloseşte în tratamentul gingivitelor, leikoplachiei, pungilor supurative aftoase.

Acidul salicilic şi derivaţii săi au acţiune bactericidă în soluţie alcoolică; bacteriostatică; fungistatică. În soluţie apoasă saturată 0,02% inhibă rickettsiile şi virusurile. În mediu alcalin, acidul salicilic devine inactiv prin formare de săruri.

Ca agent astringent, se utilizează în concentraţie de 1%, asociat unui extract vegetal, în tratamentul medicamentos al gingivitelor şi parodontitelor marginale cronice (produsul PyralvexR).

Ca anestezic local, intră în compoziţia unor loţiuni cu proprietăţi anestezice, calmante şi sicative, fiind utilizat în tratamentul local al veziculelor tegumentare din herpes zoster.

Ca agent antimicotic, este indicat în micozele şi leucoplaziile cavităţii bucale.

Ca agent cauterizant, se foloseşte în tratamentul aftelor bucale. Intră în compoziţia ATS-Darcissac (acid tricloracetic 3 g, acid salicilic 0,5 g şi glicerină 100 g).

În stomatologie poate fi folosit soluţie 0,1-0,2% pentru băi de gură (dar contactul cu dinţii trebuie să fie foarte scurt, deoarece distruge smalţul dentar) sau meşe îmbibate în soluţie 10% acid salicilic în eter pentru tratamentul gangrenei pulpare.

Salicilatul de fenil (Salol^R^) în contact cu saliva se desface lent în acid salicilic şi fenol. În soluţie foarte diluată poate fi folosit ca antiseptic pe mucoasa bucală.

Acizii anorganici – cei mai folosiţi în stomatologie sunt: *acidul fosforic*, care intră în compoziţia unor cimenturi dentare şi este folosit pentru gravarea acidă a smalţului, *acidul clorhidric*, care intră în compoziţia unor paste de canal (Traitement spad^R^) şi a preparatului Rufosyl^R^, utilizat ca adjuvant al detartrajului manual (ramoleşte tartrul), *acidul sulfuric*, ce se foloseşte în concentraţie de 20-30% în scopul permeabilizării canalelor radiculare; *acidul tricloracetic*, care sub formă de sol. 50% este folosit pentru a cauteriza mici leziuni ale pielii şi mucoaselor (mici polipi gingivali). Soluţia 5-20% se aplică în pungi pioreice şi pe ulceraţii aftoase.

Agenţii alcalini

Alcaliile, interacţionând cu proteinele mucoasei, formează albuminate laxe care pătrund în profunzime. Alcaliile puternice (*hidroxidul de sodiu şi potasiu*) pot

produce necroză tisulară. Alcaliile slabe (*hidrocarbonatul de sodiu, tetraboratul de sodiu*) înmoaie (ramolează) epidermul, dizolvă mucina, mucusul vâscos, manifestă acțiune purificatoare. Modificarea reacției exsudatului inflamator în partea alcalină contribuie la dizolvarea lui, reducerea acidozei locale și micșorarea edemului. Drept consecință a iritării se îmbunătățește troficitatea țesuturilor și se accelerează rezolvarea procesului inflamator.

Soluțiile de 0,5-2% de *hidrocarbonat de sodiu, tetraborat de sodiu* se utilizează pentru spălături și badijonări ale mucoasei bucale în inflamații, inclusiv de etiologie micotică. Sub formă de băițe se folosesc în periodontite, periostite, abcese. *Hidrocarbonatul de sodiu, carbonatul de calciu și magneziu* după faza iritantă reduc sensibilitatea crescută a țesuturilor dentare în paradontoză.

Pentru dezinfectarea mâinilor chirurgului se folosește alcaliul slab – soluția de amoniac (25 ml la 5 l apă caldă).

Ca remediu odontotrop se utilizează *hidroxidul de calciu*, care activează procesele de regenerare și mineralizare în țesuturile dentare, împiedică evoluția inflamației, manifestă acțiune desensibilizantă. Preparatele hidroxidului de calciu (calcina, calmecina) se utilizează, de asemenea, în calitate de căptușeală pe fundul cavității cariate în metoda biologică de tratament a cariei profunde și pulpitei (cu păstrarea vitalității pulpei). Hidroxidul de calciu se folosește, de asemenea, în *stomatologie* ca medicament endodontic universal pentru pansamente temporare, iar în concentrație 0,15% intră în componența unor ape de gură.

Sunt folosiți hidroxizii de sodiu, potasiu și calciu ca dezinfectante. Alcaliile sunt activi asupra virusurilor, fungilor, bacteriilor. Sporii bacterieni rezistă mai mult decât formele vegetative. Se utilizează pentru dezinfecția produselor de excreție de la bolnavii cu poliomielită, tuberculoză, febră tifoidă.

Fenolii

Fenolul este un hidroxibenzen denumit greșit și acid carbolic. Se găsește sub formă de cristale aciculare, albe, cu miros caracteristic, pătrunzător și gust caustic. Fenolul este foarte solubil în alcool, eter, glicerină, lipide, mai puțin în apă. În concentrații mici (0,02-0,1%) acționează ca bacteriostatic, iar la 3-5% este bactericid prin precipitarea proteinelor.

Acțiunea se produce numai după dizolvare în citoplasmă (chiar la concentrații de 1-2%). Fenolul acționează prin precipitarea (denaturarea) proteinelor. La contactul cu citoplasmă se produce o reacție de precipitare, care nu-i limitează capacitatea antiseptică. Este un puternic toxic protoplasmatic – blochează lipoproteinele membranei celulare. Produsele sale de oxidare sunt toxice.

Acțiunea sa antiseptică se datorează grupării OH- care reacționează cu grupările bazice ale proteinelor, producând modificări coloidale (grunji). Mecanismul biochimic de acțiune este mai complex: inhibă dehidrogenazele germenilor, ducând la sistarea sintezei unor metaboliți esențiali pentru diviziunea celulară rapidă. Fenolul distruge formele vegetative ale microorganismelor în 30-90 de minute, germenii gram-pozitivi fiind mai sensibili decât cei gram-negativi. Sporii pot rezista mai multe zile la o concentrație de 1%. Fenolul nu distruge bacilul Koch.

La temperatură scăzută și în mediu alcalin efectul antiseptic este redus. Aplicat local, în concentrație de 2%, fenolul are efect anestezic local, scăzând excitabilitatea nervilor periferici.

În soluție de 5% este iritant și caustic. Prin puterea mare de penetrare în țesuturi, fenolul determină leziuni profunde care se vindecă greu.

Acțiunea locală este diminuată de glicerină și ulei (deoarece fenolul are afinitate mai mare pentru acești solvenți decât pentru țesuturi), dar este mărită prin alcool care-i ușurează penetralitatea.

Poate provoca ulcerații și necroze tisulare, depresia SNC, sialoree, leziuni renale, bradicardie, colaps, exitus.

În stomatologie ca antiseptic, este utilizat sub formă de paramonoclorfenol 10%, în tratamentul necrozei și gangrenei pulpare; tot în acest scop se folosesc soluția alcoolică 20% (ca antiseptic, analgezic pulpar, coagulant, caustic în profunzime) și amestecul de fenol + alcool etilic 90° în părți egale. O altă utilizare o reprezintă tratamentul stomatitelor aftoase și ulcerațiilor mucoasei bucale: soluție 0,2% cu adaos de glicerină 10% (medicație antiseptică de depozit), sub formă de spălături ale mucoasei bucale (ex. Oxy-thymoline).

Ca anestezic, este folosit în pulpite acute dureroase (soluția Bonain, cu fenol 1 g, mentol 1 g, cocaină 1 g).

Ca dezinfectant, se utilizează pentru instrumente (înainte de spălare, instrumentele folosite se lasă în apă fenolată (sol. 2%), timp de 30 de minute), pentru suprafețe (podele, latrine) se utilizează soluția apoasă fenolată în concentrație de 2-5%, pentru spută (soluție apoasă 3-5%), pentru excremente (soluția 5%).

Fenolcamforul – conține fenol (30-40 părți) și camfor (70-60 părți într-un amestec eutectic (termenul de eutectic exprimă un fenomen fizic ce constă în fuziunea la temperatură constantă a unor amestecuri solide).

Dacă soluția fenolcamfor vine în contact cu apa, în apă va trece numai o cantitate redusă de fenol, până la formarea unui echilibru între concentrația de fenol din apă și cea din combinația fenolcamfor.

În țesuturi, fenolul trece lent în lichidele țesuturilor, până se realizează o concentrație de 1% în faza apoasă. În această concentrație, fenolul are acțiune bactericidă, anestezică locală și este relativ puțin iritant pentru țesuturi.

Pornind de la această combinație s-au obținut paramonoclorfenolul camforat ce stă la baza soluției Walkhoff (paramonoclorfenol 25%, camfor 50%, mentol 25%) și soluția Clumsky: camfor 60%, fenol 30%, etanol 10%. Aceste soluții sunt folosite în stomatologie în tratamentul gangrenei pulpare.

Polifenolii – prin creșterea numărului de hidroxili fenolici, se formează compuși a căror solubilitate în apă este crescută (-OH sunt hidrofili). Ei sunt slab bactericizi și puternic reducători, mai ales, derivații orto- și para-. Dintre hidroxibenzeni se pot utiliza rezorcina, hexilrezorcinolul, hidrochinona.

Rezorcina (metadihidroxibenzen) – este antiseptic cu eficiență germicidă slabă (indice fenolic 0,4). Precipită proteinele bacteriene și acționează bactericid și fungicid. Are ușoară acțiune anestezică de suprafață. Are acțiune keratolitică, motiv pentru care este utilizată în dermatologie.

În stomatologie se utilizează ca antiseptic în gangrena pulpară și pentru obturarea canalelor radiculare în amestec cu formalină (metoda bachelitizării Albrecht); uneori în tratamentul pioreei alveolare.

Hexilrezorcinolul este folosit ca antiseptic pentru canalele dentare și mucoasa bucală. Intră în constituția unor paste dentare.

Hidrochinona (parahidroxibenzen) – este componenta unui glicozid din frunzele plantei *Uva ursi* (strugurii ursului). Are acțiune antiseptică urinară. În soluție de 5%, reduce $AgNO_3$ 10%, pentru a da naștere la argint metalic, cu acțiune antiseptică și de obliterare a canaliculelor dentare.

Cloroxilenolul, soluție apoasă 1:200, este folosit pentru spălături bucale.

Derivații de fenol – prin substituirea unuia sau mai multor hidrogeni din nucleul benzenic al fenolilor cu un radical alifatic sau halogen, se obțin compuși cu acțiune bactericidă puternică, toxicitate mai mică și acțiune locală mai redusă. Aceștia sunt utilizați frecvent ca antiseptice.

Clorfenolii. Există 3 monoclorfenoli din care cel mai activ este derivatul paraclorfenol. Are indice fenolic 2,5 datorită clorului care se degajă. Soluția 1% echivalează ca eficiență cu soluția fenol 4%.

Paramonoclorfenolul are același mecanism de acțiune cu cel al fenolului, dar și al clorului. Acționează bacteriostatic pe 94-95% din microflora endodontică; bactericid pe bacterii gram-pozitive și gram-negative, micobacterii; fungicid. Nu acționează asupra sporilor și virusurilor.

Paramonoclorfenolul camforat este format prin triturarea a 2 părți paramonoclorfenol cu 3 părți camfor. Camforul are rol de vehicul și diluant, atenuează proprietățile iritante ale paramonoclorfenolului, reduce foarte mult acțiunea de precipitare a albuminelor, fără ca aceasta să-i scadă și efectul antiseptic și de agent hiperemiant.

Se prezintă ca un lichid uleios de culoare galben deschis spre transparent volatil, cu aromă caracteristică.

Acționează prin denaturarea proteinelor microbiene, fiind bacteriostatic cu spectru larg și antifungic.

Traversează foramenul apical prin vaporizare (datorită volatilității) exercitându-și acțiunea antiseptică la acest nivel. Testele de difuzibilitate în dentină arată că acesta nu are capacitate de penetrare. Efectul antimicrobian nu este redus de prezența materiei organice (sânge, ser).

Paraclorfenolul și paraclorfenolul camforat sunt folosiți în stomatologie sub formă de soluție Walkhoff, în tratamentul gangrenei pulpare simple și complicate, având avantajul că sunt mai puțin necrozanți decât fenolul sau crezolul.

În ce privește efectele adverse, este iritant pentru țesuturile periapicale (mai mult ca soluția apoasă de para-monoclorfenol, dar mai puțin decât eugenolul și fenolul) și posedă potențial antigenic datorită denaturării proteinelor, fapt ce induce o sensibilizare posibilă a pacientului.

Derivați policlorurați ai fenolului. Deoarece halogenii măresc activitatea fenolului, s-au sintetizat derivați policlorurați, dintre aceștia fiind întrebuințați pentaclorfenolul și hexaclorofenul.

Hexaclorofenul (Raxetidin®) în concentrații mici acționează prin întreruperea

lanțului transportorului de electroni și inhibarea sistemelor enzimatice transmembranare. În concentrații mari rupe membrana bacteriană. Inițial acțiunea este intens bacteriostatică, iar după un timp lung de contact devine bactericidă. Spectrul antimicrobian include bacterii gram-pozitive și mai puțin gram-negative. Acțiunea este redusă asupra: b. Koch., fungilor, sporilor, virusul hepatic B.

Se folosește foarte mult ca antiseptic pentru pielea mâinilor chirurgilor, medicilor stomatologi, asistentelor (soluția de 3%). După mai multe zile de folosire repetată, se produce o scădere semnificativă a florei bacteriene, datorită acumulării hexaclorofenului în piele. Efectul rezidual se pierde rapid după spălare cu săpun obișnuit sau alcool.

Se recomandă clătirea foarte bine cu apă înainte de uscarea mâinilor.

Se mai utilizează ca antiseptic pentru pielea regiunii de operat, fiind folosită în acest scop soluția de 3%.

În stomatologie se folosește ca antiseptic, intrând în componența unor paste de dinți și ape potabile.

Crezolii sunt metilfenoli (3 crezoli: orto-, meta-, para-), ce se obțin prin distilarea huilei. Produsul utilizat reprezintă de obicei un amestec din cei trei crezoli, se numește tricrezol și are indice fenolic-3. Acționează analog fenolului. În prezența proteinelor, efectul se reduce cu 50%. Are și acțiune anestezică locală.

În medicina dentară, crezolii se utilizează pentru proprietățile antiseptice și cauterizante sub formă de soluție de tricrezolformalină unde tricrezolul este în proporție de 25%, alături de formol, etanol, timol și glicerină.

În stomatologie se folosește pentru tratarea infecțiilor pulpare (în amestec cu camfor, mentol și formol) și ca antiseptic pe canalele dentare sub formă de tricrezolformalină.

Lisolul (Crezol saponat) corespunde unei asocieri în părți egale de crezoli și săpun de potasiu în soluție 1-2%. Se utilizează ca dezinfectant, distrugând bacilul Koch.

Creolina este o emulsie de crezoli cu săpunuri rășinoase și hidrocarburi. Se folosește pentru dezinfecția ejecțiilor.

Creozotul (amestec de crezoli) sub formă de unguent 10% are efect anestezic local și antipruriginos pe tegumente. În stomatologie se folosește: ca pansament pe canalele infectate (în amestec cu eugenolul); pentru calmarea durerii pe pulpa expusă; ca agent mumifiant (împreună cu oxid de zinc sau acid tanic).

Cresantina, esterul acetic al metacrezolului, este astăzi antisepticul de elecție după extracția pulpei, înlocuind eugenolul deoarece este mai eficient și mai puțin iritant pentru țesuturile periapicale.

Timolul – este derivat izopropilic al metacrezolului, principalul component al uleiului de cimbrișor (oleum Thymii). Are miros caracteristic și gust aromatic, arzător. Are indice fenolic 25. Timolul acționează bactericid, fungicid, antihelmintic (tricocefaloză), astringent și anestezic local. Asupra Porphyromonas gingivalis acționează prin perforarea membranei bacteriene și inhibarea formării ATP intracelular, în timp ce la Streptococcus sobrinus, scăderea ATP-ului intracelular se datorează ruperii membranei celulare.

Se utilizează pentru antisepsia cavității bucale, prin încorporarea sa în ape de gură, paste de dinți, lac antimicrobian (Cervitec[R]), gargarisme (ex.: timol glicerinat diluat în apă fierbinte 1:3 volume apă înainte de folosire); antisepsia dentinei din cavitățile dentare, sub formă de impregnări cu produse timolate și anume soluția alcoolică 5-10%, evaporată cu aer cald, lasă cristalele de timol pe pereții cavității, care au în continuare rol de antiseptic-tampon (depozit), util în tratamentul plăgii dentinare; antisepsia dentinei din canalele radiculare, sub formă de pastă de obturat canalele radiculare, timolul menținându-și proprietățile bactericide chiar și la o jumătate de an după realizarea obturației de canal.

Timolul poate fi utilizat și pentru anestezia dentinei în tratamentul hiperesteziei dentinare, deoarece difuzează greu prin canaliculele dentare.

O altă indicație a timolului o reprezintă stimularea regenerării epiteliului mucoasei bucale, prin aplicare de soluții glicerinate cu timol.

Clortimolul este un derivat clorat de timol. Prezintă efect bactericid. Este puțin toxic și neiritant. Se utilizează pentru antisepsia tegumentelor. Intră în compoziția unor cimenturi.

Eugenolul se găsește în proporție de 80% în uleiul de cuișoare. Are acțiune antiseptică, revulsivă și anestezică locală. În stomatologie intră în compoziția unor paste de dinți, iar în amestec cu oxidul de zinc poate fi folosit ca obturație de bază și pentru a obtura pulpa expusă dureroasă.

Triclosanul – este un derivat bisfenol clorinat. Are o acțiune specifică asupra celulelor bacteriene, deci se poate spune că acționează similar unui antibiotic. Locul primar de acțiune a triclosanului este membrana citoplasmatică bacteriană. Acesta blochează o cale biochimică specifică de formare a lipidelor, componente ale membranei celulare.

Folosirea în exces a triclosanului poate duce la instalarea rezistenței bacteriene. Datorită mecanismului de acțiune similar cu antibioticele, bacteriile ar putea dezvolta rezistență la triclosan. Ultimul poate induce rezistență la fusiformi în special la *Veillonela*.

În concentrații bacteriostatice, triclosanul împiedică preluarea de către celulele bacteriene a aminoacizilor esențiali. În concentrații bactericide, triclosanul determină dezorganizarea citoplasmatică a membranei bacteriene și scurgerea conținutului celular.

Acționează ca bacteriostatic/bactericid asupra germenilor gram-pozitivi și majoritatea celor gram-negativi, cu efect redus asupra Pseudomonas spp. Este eficient pe stafilococi și coliformi. Este fungistatic/fungicid, mai puțin asupra genului Candida spp.

Triclosanul posedă și un efect antiinflamator, care poate avea drept rezultat reducerea inflamației gingivale observată la pacienții care folosesc pastă de dinți cu triclosan.

Se folosește pentru antisepsia pielii mâinilor și pielii înainte de puncție sau intervenție chirurgicală. Este absorbit percutan, având o persistență foarte bună. Triclosanul folosit pentru spălarea mâinilor are un efect cumulativ slab, mai scăzut ca al clorhexidinei digluconat și povidon-iod. Mai este folosit pentru antisepsia plăgilor

cavității bucale, prevenirea formării plăcii bacteriene dentare și a depunerilor de tartru și dezinfecția instrumentelor.

Triclosan monofosfatul este un derivat fosforilat al triclosanului, care este foarte solubil în apă. În mediul bucal, acesta este hidrolizat eliberând triclosanul.

Coloranții

Coloranții sunt compuși organici a căror acțiune antimicrobiană se corelează cu gradul lor de disociere, urmată de eliberarea unor cationi deosebit de activi. De pildă, cationul acridinic intră în competiție cu ionii de H^+ pentru pozițiile vitale ale grupelor acide, disociabile ale enzimelor respiratorii bacteriene.

Coloranții au efect slab bacteriostatic. Coloranții bazici sunt activi asupra germenilor gram-pozitivi, iar coloranții acizi asupra germenilor gram-negativi. Se folosesc **coloranți acridinici, rosanilinici, azoici și tetrametiltionina.**

Coloranții acridinici (flavine) au culoare galbenă, sunt netoxici și neiritanți. Se folosesc: acriflavina ca antiseptic pentru cavitatea bucală și faringe; proflavina sol. 0,1% ca antiseptic și hemostatic la nivelul plăgilor; euflavina folosită în stomatologie pentru tratamentul gingivitei, stomatitei și ulcerelor bucale și etacridina (Rivanol®) ca antiseptic al plăgilor.

Etacridina (Rivanol®) acționează bactericid, în special asupra germenilor gram-pozitivi; fungicid; amoebicid; virulicid. Nu acționează asupra sporilor bacterieni.

Se utilizează ca antiseptic, sub formă de soluție 1:5000 (în gingivostomatita ulceronecrotică sub formă de spălaturi bucale largi), soluție 1% (pentru tamponări locale în gingivite și stomatite) sau unguent 0,5-1%.

Coloranții rosanilinici, precum sol. 2% **violet de Gențiană** cu acțiune antiseptică, se folosesc pe piele și mucoase, inclusiv în infecții streptococice sau fungice ale mucoasei bucale. Un amestec de violet de gențiană și acriflavină se folosește pentru aplicații în buzunarele septice și pentru tratamentul gingivitei ulcero-membranoase.

Cristal violetul (violet de gențiană) are afinitate pentru grupul fosfat al nucleoproteinelor, pe care se fixează formând complexe prin electroadsorbție (acestea pătrund și în interiorul celulelor).

Acționează bacteriostatic și bactericid, spectrul cuprinde germeni gram-pozitivi, bacilul Piocianic, bacilul Difteric, Spirilul Anginei Vincent. Nu acționează asupra bacteriilor gram-negative și acidorezistente, precum și asupra sporilor bacterieni. Este antihelmintic și antifungic pentru majoritatea fungilor, mai ales, pentru Candida albicans.

Se folosește ca antiseptic pentru mucoasa bucală, în gingivostomatita herpetică (atingerea leziunilor ulceroase cu soluție 1%), în gingivostomatita aftoasă recidivantă (badijonarea mucoasei bucale cu soluție 1%), în gingivostomatita micotică (prelucrarea leziunilor cu soluție 1%, zilnic, timp de 7 zile), în alte infecții și ulcerații ale mucoasei bucale (prelucrarea leziunilor cu soluție 1%), pentru colorarea plăcii dentare bacteriene (soluția 1%).

Coloranții azoici și **tetrametiltionina** (albastru de metilen) se folosesc ca antiseptice la nivelul tegumentelor și mucoaselor. În stomatologie se folosesc ca antiseptice-dezinfectante: hexetidina, azulenele și ambazona.

Hexetidina (Hexoral[R]) este un derivat de hexahidropiridină activ pe bacteriile gram-pozitive şi pe Candida. Soluţia 0,1% se foloseşte ca antiseptic la nivelul cavităţii bucale şi faringelui. Are şi acţiune anestezică locală slabă. În concentraţii mai mari este caustică pentru mucoase şi produce tulburări ale senzaţiei gustative, în special pentru dulce.

Azulenele sunt principiile active din florile de muşeţel (Chamomillae) cu efecte antiinflamatorii locale şi slab antiseptice. Infuzia de flori de muşeţel sau diferite preparate tipizate (Romazulan[R]) sunt folosite în tratamentul aftelor bucale, iritaţiilor produse de protezele dentare sau altor afecţiuni inflamatorii ale mucoasei bucale.

Ambazona (Faringosept[R]) este un antiseptic activ faţă de unii germeni patogeni ai cavităţii bucale (Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, P.viridans etc.). Este folosită profilactic şi curativ în infecţii buco-faringiene, angine, stomatite, gingivite, după amigdalectomie şi extracţii dentare. Faringoseptul se găseşte sub formă de pastile de supt a câte 10 mg.

Albastrul de metilen (metiltionina) are acţiune antiseptică şi este atribuită faptului că poate servi ca transportor pentru dehidrogenaze. Este bactericid slab, faţă de stafilococi în concentraţie 0,1%; bactericid în diluţii mari (inhibă dezvoltarea streptococilor în soluţia 1:80000). Datorită proprietăţilor redox, devine un acceptor şi un donor de ioni de hidrogen. Prin reducere, se transformă într-un leucoderivat inactiv, incolor.

Farmacocinetică: se absoarbe digestiv şi se elimină renal, colorând urina în albastru şi având efect antiseptic la nivel urinar.

Este folosit ca antiseptic pe tegumente şi mucoase. Pentru mucoasa cavităţii bucale şi a faringelui se folosesc soluţiile 1-2% (ca badijonaj în angina Vincent) şi soluţia 2% (pentru badijonarea leziunilor din gingivostomatita herpetică acută şi gingivostomatita aftoasă recidivantă).

Colorând puternic ţesuturile, se foloseşte pentru depistarea traiectelor fistulelor şi este utilizat frecvent pentru colorarea plăcii bacteriene dentare.

În grupa coloranţilor este inclus, de asemenea, şi verdele de briliant. Sub formă de soluţie apoasă sau alcoolică de 1-2% se utilizează pentru tratamentul piodermitei, blefaritei, ulcerelor purulente, cheilitelor. Efectul antimicrobian creşte în mediul alcalin, dar scade considerabil în prezenţa serului.

Compuşii metalelor grele

Compuşii metalelor grele folosiţi ca antiseptice şi dezinfectante sunt: compuşi cu argint, compuşi cu aluminiu, compuşi cu zinc, compuşi cu bismut şi compuşi cu mercur.

În concentraţii mari, compuşii metalelor au efect bactericid, prin precipitarea proteinelor protoplasmatice. În concentraţii mici, acestea au efect bacteriostatic, prin afectarea enzimelor ce conţin gruparea SH.

Asupra ţesuturilor, compuşii metalelor au, în concentraţii mici, un efect astringent, limitat în suprafaţă, iar la concentraţii mari, un efect caustic, necrozant, destul de profund.

Acţiunea exercitată de combinaţiile metalelor este dependentă atât de anion,

cât și de cation. Anionii din structura acestor substanțe, în cazul în care sunt reprezentați de acizi, pot avea acțiune astringentă (când acizii sunt slabi) sau caustică (când acizii sunt tari).

Ionii metalelor grele denaturează proteinele celulare (inclusiv microbiene) și tisulare, formând albuminate. Efectul farmacologic depinde cât de puternic este denaturarea proteinelor, care la rândul său se determină de concentrația ionului și gradul de disociere a sării: concentrația mică produce geliferarea proteinelor la suprafața celulei, adică manifestă acțiune astringentă, cea mare – iritantă și cauterizantă profundă până la necroză. Un rol important în efectul antimicrobian îl joacă consistența albuminatului format.

Argintul și derivații – ionul de argint se combină cu grupările chimice importante ale proteinelor de tipul sulfhidril, carboxil, fosfat, amino- și formează împreună cu albuminele legături complexe, alterând proprietățile fizice ale acestora și precipitându-le. Din proteinele precipitate se eliberează lent ioni de argint, care distrug bacteriile prin contactul prelungit pe care îl au cu acestea. La nivelul celulei bacteriene, ionii de argint interferează cu activitățile metabolice esențiale ale microorganismelor și acționează pe suprafața celulei bacteriene, determinând alterări grave în peretele celular și în citoplasmă.

La nivelul țesuturilor pe care sunt aplicate, soluțiile de săruri anorganice de argint exercită un efect germicid imediat, care continuă ulterior prin eliberarea de mici cantități de ioni de argint din formele de argint proteinat, menținându-se astfel o acțiune bacteriostatică.

Argintul și sărurile de argint sunt absorbite foarte lent, astfel încât nu pot da concentrații toxice.

Nitratul de argint (azotat de argint) acționează prin eliberarea ionilor de argint activ. Soluțiile concentrate sau bastonașele (care inițial au efect bactericid) produc precipitarea albuminelor superficiale, formând o crustă sau o membrană din care se eliberează treptat ioni de argint cu acțiune bacteriostatică. Intensitatea acțiunii sale depinde de concentrația și de timpul cât este lăsat să acționeze. Este bactericid în concentrații mari de 0,1% sub formă de bastonașe (creioane de nitrat de argint) și soluții concentrate și bacteriostatic în concentrații mici sub 0,1%.

Se utilizează ca antiseptic pentru plaga dentară (impregnarea plăgii dentare – coafaj indirect) cu soluțiile 10% de nitrat de argint. Prin reducerea acestuia cu agenții reducători, se formează un precipitat de culoare neagră (hidrochinonă 5%, acid ascorbic, glucoza, formalină, eugenol) sau albă, care se înnegrește în timp (soluțiile de clorură de calciu saturată, sulfatiazol, tinctură de iod, clorură de sodiu).

Datorită toxicității sale pulpare demonstrate și a faptului că au apărut în ultima perioadă alte materiale mai biocompatibile pulpar, metoda de impregnare cu azotat de argint redus nu mai este utilizată de majoritatea stomatologilor.

Se mai folosește ca agent cauterizant pentru mucoasa bucală, sub formă de aplicații locale sau prin atingeri punctiforme în caz de afte bucale, porțiuni mici, burjonate, de țesut de granulație restant sau apărute la nivelul marginii gingivale, în special după gingivoectomie (sub formă de soluție 30% de nitrat de argint).

În ***stomatologie***, nitratul de argint amoniacal urmat de eugenol se utilizează

pentru a opri evoluţia cariei dentare. Se pare că dentina este sterilizată de către argintul fin precipitat. Are dezavantajul de a păta dinţii, de aceea se foloseşte numai în zonele puţin vizibile. Soluţii diluate (1:500-1:200) sunt folosite ca antiseptic pe mucoasa bucală, unde au şi efect astringent uşor. Se foloseşte pentru badijonarea aftelor bucale. Azotatul de argint solid sub formă de creioane sau sub formă de soluţii 10% este folosit pentru cauterizarea micilor polipi gingivali sau pentru a necroza ţesuturile superficiale ale pungilor pioreice.

Proteinatul de argint (Protargol[R]) – conţine 8% argint. Proteinatul de argint are acţiune antiseptică mai mare decât arginolul (deşi are un conţinut mai mic în argint decât acesta), probabil, pentru că argintul este puternic ionizat. Acţionează bacteriostatic. Prezintă acţiune astringentă.

Se foloseşte ca antiseptic în gingivite acute şi subacute, gingivostomatita ulceronecrotică, abcesul parodontal marginal, în gingivite şi parodontite marginale cronice după detartraj.

Argintul coloidal (ColargolR) inhibă enzimele transportoare de oxigen folosite în metabolism la nivelul bacteriilor, virusurilor şi fungilor, în câteva minute putând acţiona bactericid, fungicid, virulicid.

Argintul coloidal grăbeşte vindecarea plăgilor.

Suspensiile coloidale 1-5% ale sărurilor organice de argint se utilizează ca antiseptice ale mucoaselor, îndeosebi în infecţiile cu coci.

Compuşii coloidali cu argint sunt amestecuri de argint metalic, oxid de argint şi diferite proteinate de argint din care argintul este eliberat lent (ex. ArgyrolR, ProtargolR). Se aplică pe tegumente şi mucoase, inclusiv mucoasa bucală, sub formă de spălaturi. Sunt neiritanţi.

Compuşii de aluminiu sunt reprezentaţi prin diferite săruri: clorură, acetat, tartrat etc., care aplicate local au acţiune antiseptică (inclusiv pe mucoasa bucală) şi astringentă (utilă în refracţia gingivală).

Compuşii cu zinc sunt reprezentaţi în principal prin sulfatul de zinc, folosit ca antiseptic şi astringent pentru tratarea ulcerelor aftoase (soluţie 0,2-2%) şi clorură de zinc care sub formă solidă (creioane) este caustică şi, este folosită pentru cauterizarea unor mici leziuni, iar sub formă de soluţie 0,2-2% intră în componenţa unor ape potabile. Poate fi folosită ca obtudent pentru dentina sensibilă, inclusiv pentru cariile dinţilor frontali, pentru că nu pătează.

Derivaţii de mercur. Se utilizează săruri anorganice care disociază electrolitic şi compuşii organici însă nu disociază întrucât metalul este legat covalent şi acţionează prin structura sa întreagă.

Are efect bactericid, fungistatic, paraziticid. Derivaţii organici acţionează prin întreaga moleculă. Efectul lor este mai lent şi de durată mai lungă decât al derivaţilor anorganici.

Compuşii cu mercur sunt reprezentaţi prin săruri anorganice folosite în principal ca dezinfectante (clorură de mercur – sublimatul coroziv) şi parţial ca antiseptic (mercur amoniacal, subclorura de mercur numită şi CalomelR) şi prin compuşi organici (boratul fenilmercuric, MercurocromR etc.).

Biclorura de mercur (sublimat coroziv) se prezintă ca o pulbere albă, crista-

lină, inodoră, care se solubilizează în apă, glicerină, eter, etanol. Are un grad ridicat de toxicitate, în concentrația 1:1000, are efect bactericid și sporicid. În concentrații mici, are acțiune astringentă pe mucoase. Clorura de mercur nu se administrează în contact cu pielea lezată sau care conține ioduri (în prezența iodurilor se poate forma biiodura de mercur, care este necrozantă pentru piele).

Se folosește pentru antisepsia tegumentelor integre (care este bine suportată pe piele) și pentru dezinfecția instrumentarului de cauciuc sub formă de soluție 0,1%.

Oxicianura de mercur este mai puțin toxică decât clorura mercurică, deoarece este mai puțin ionizabilă. Este bine suportată de mucoasă datorită structurii complexe (este o legătură complexă, nu o sare simplă).

Se folosește ca antiseptic pentru mâini sub formă de soluție 0,1% și ca dezinfectant pentru materialele de cauciuc (de exemplu: digă, tuburi de drenaj), sub formă de soluție 1:500.

Oxidul galben de mercur are efect bactericid pe tegumente (mai ales, în cazul infecțiilor cu coci). Este keratoplastic, stimulator al epidermogenezei (proprietate pentru care este folosit în dermatologie).

Se folosește pe tegumente cu leziuni cutanate superficiale sub formă de unguent cu oxid de mercur 2% și pe mucoasa bucală în gingivostomatita acută ulceronecrotică.

Ultimele două preparate se folosesc în practica oftalmologică.

Oxidul galben de mercur se utilizează în stomatologie sub formă de unguent 1-2% pentru tratamentul proceselor inflamatorii cronice (neurită, abces, artrita articulației temporomandibulare).

Merbromina (MercurocromR) este un derivat al fluoresceinei cu mercur (conține 25% mercur).

Soluția de mercurocrom 2% este bine tolerată de mucoase. Acțiunea bactericidă apare lent și este diferită față de diverse bacterii. Sporii bacteriilor anaerobe nu sunt influențați.

Mercurocromul se poate contamina cu bacterii gram-pozitive, fapt ce a dus la scoaterea lui din uzul spitalelor.

Se folosește ca antiseptic pentru mâini și mucoase (soluția 2%).

Fenilmercuriborat (Merfen[R], Fenosept[R]). Acțiunea sa antimicrobiană se datorează radicalului fenilmercuric care se formează prin disocierea în apă. Acești radicali blochează grupările -SH ale enzimelor bacteriene. Deoarece mercurul rămâne legat de molecula organică, nu precipită proteinele tisulare ale macroorganismelor. Este bacteriostatic, fungicid și virucid.

Se utilizează ca antiseptic pentru mucoasa bucală în stomatite, gingivite, faringite, înainte de extracții și amigdalectomii, sub formă de pastile pentru supt (0,3 mg) și în soluție pentru mâini 0,05-0,1%.

Ca dezinfectant, este utilizat pentru instrumente, cu excepția celor de aluminiu, deoarece le corozează (soluția 0,02%), lenjerie (soluția 0,005%, timp de 3 ore) și obiecte de cauciuc, mobilier.

Alt compus organic – mercurocromul, se utilizează în stomatologie sub formă de soluție 1-2% pentru spălături bucale și soluție 5% pentru tratarea ulcerelor aftoase.

Tiomersal (Mertiolat[R]) – este un compus cu indice fenolic 200, care acționează bacteriostatic și fungistatic.

Este folosit ca antiseptic pentru mucoase (soluția 0,02-0,01%) și pentru mâini (soluția 0,1%).

Ca dezinfectant pentru instrumente, se folosește soluția 0,1-0,2%.

Compușii mercurului care eliberează ușor ionii de Hg produc intoxicații grave acute și cronice (compușii anorganici).

Intoxicația acută cu mercur se poate produce în urma ingestiei sărurilor de mercur sau prin inhalarea unei cantități mari de vapori de mercur.

În aceste cazuri apar simptome ca: gust metalic, senzație de sete, dureri abdominale puternice, vărsături, hematurie. Moartea poate surveni în decurs de câteva ore, dacă vărsăturile sunt atât de severe încât produc pierderi majore de apă și electroliți, capabile să determine colaps vascular. Dacă pacientul supraviețuiește acestei faze, decesul se poate produce în următoarele 1-3 zile, datorită pierderii de fluide tisulare sau lezării renale ireversibile.

Ca antidot se poate folosi *dimercaptopropanolul* sau *penicilamina*.

Se mai fac spălaturi gastrice cu suspensii de cărbune și se aplică tratament simptomatic.

Intoxicația cronică poate apare în următoarele situații: ingestia unor substanțe care conțin mercur de-a lungul unei perioade de timp; inspirarea unor concentrații reduse de vapori de mercur timp îndelungat (ca în stomatologie); injectarea de compuși organici ai mercurului.

Se manifestă prin prezența unor tulburări generale: anemie, leucopenie, leziuni renale și hepatice, poliurie, tulburări digestive (greață, tulburări de tranzit), cefalee, fenomene depresive și simptome localizate la nivelul cavității bucale: inflamații ale glandelor salivare și ale limbii, gust metalic datorită prezenței mercurului în salivă, hipersalivație, stomatită și parodontită mercurială. Mai pot apare ulcerații la nivelul mucoasei bucale și linguale, precum și „lizereul mercurial Gilbert", care este o bandă îngustă pigmentată pe festonul gingival al molarilor și premolarilor superiori, de culoare albastru-închis spre negru. Apare datorită formării sulfurii de mercur și este influențat de igiena bucală.

Semnul patognomic al intoxicației cronice cu mercur este colorarea în brun a capsulei cristalinului.

Hipersensibilitatea la mercur apare la aproximativ 3% din populație, în timp ce 0,6% din populație prezintă manifestări clinice alergice. Cu toate acestea, chiar la pacienții care prezintă alergie la mercur se pot insera obturații de amalgam, deoarece manifestările alergice dispar în 1-2 zile de la aplicarea obturației în cavitatea bucală. Obturațiile cu amalgam se fac tot mai rar și în multe locuri s-a renunțat complet la ele.

Detergenții

Detergenții sunt compuși care au în structura lor o *grupare lipofilă* (catenă hidrocarbonată) și o *grupare hidrofilă (ionică) care* le conferă însușirea de a se acumula la interfața dintre mediul lipidic (membrana bacteriană) și mediul apos. În funcție

de încărcarea electrică a grupării lipofile, detergenții pot fi *anionici, cationici, neionici* și *amfoteri*.

Detergenții anionici (săpunuri și detergenți casnici)

Săpunurile sunt agenți tensioactivi anionici, săruri alcaline de sodiu sau potasiu ale acizilor grași superiori. Se formează din grăsimi, uleiuri sau acizi grași, prin tratarea chimică a acestora cu baze tari (sunt obținute din materiale naturale spre deosebire de detergenți).

Formula chimică generală a săpunurilor este:



R-COONa (sau K)

R = lanț de acid gras *(acid stearic, acid palmitic, acid oleic)*.

Detergenții sintetici sunt:

- *esteri sulfonici ai acizilor grași cu formula:*



$R\text{-}CH_2O\text{-}SO_3ONa$

- *săpunuri alchil sau arilsulfonat cu formula:*



R - SO_3 Me (Me = metal)

Săpunurile – au acțiune antiseptică slabă. Aceasta este în principal de ordin mecanic, prin antrenarea odată cu spuma formată a lipidelor și celulelor superficiale care conțin bacterii. Acțiunea fizică a spălatului pe mâini cu săpun este eficientă în ceea ce privește îndepărtarea bacteriilor tranzitorii și a altor microorganisme de pe suprafața pielii, dar prin această manevră nu se reușește îndepărtarea germenilor situați mai profund, în foliculii piloși. Spălarea cu săpun favorizează acțiunea unui antiseptic ce se aplică ulterior.

Efectul bactericid este maxim la concentrația de săpun 1 g/l; crește la căldură și prin adăugarea în săpunuri a unor substanțe antiseptice ca timol și hexaclorofen (care dau amestecuri foarte eficiente cu săpunurile), fenol, carbanilide.

Prin adăugarea de sulf (2-10%) și betanaftol în săpunuri, apare efectul antiparazitar.

Detergenții au acțiune lubrifiantă și dizolvă mucina (efect pentru care sunt încorporați în pastele de dinți în concentrații de 5-25%).

Pot provoca următoarele efecte adverse: ingestia soluțiilor de săpun produce vărsături; pot apare fenomene de desensibilizare (dermatite de contact), fie datorită săpunului în sine, fie aromelor sintetice; irită mucoasele; folosirea frecventă a săpunurilor poate duce la uscarea și iritarea tegumentelor, hidroxizii de sodiu și potasiu sunt baze puternice, majoritatea acizilor grași sunt acizi slabi, iar majoritatea săpunurilor când sunt dizolvate în apă sunt puternic alcaline (dau un pH de 8-10), astfel încât pot irita pielea ce are pH de 5,5-6,5. Săpunurile speciale, cum ar fi Neutrogena folosesc ca bază trietanolamina și la dizolvare au un pH de 7; săpunul de potasiu are un efect keratolitic (datorită hidroxidului de potasiu); săpunurile din ulei de ricin și bumbac sunt iritanți locali.

Detergenți sintetici au funcție și structură similară cu săpunurile, însă săpunurile sunt mai alcaline (mai dure) decât detergenții, astfel detergenții sintetici sunt agenți de curățire mai eficienți decât săpunurile.

Amestecat în pulberile sau pastele de dinți în proporție de 5-25%, potențează și lărgesc acțiunea de curățire a arcadei dentare, formând o spumă care antrenează și particulele interdentare din spațiile unde peria nu poate pătrunde.

În **stomatologie** se folosesc: ricinoleatul de sodiu sol. 1-4% de antiseptic local în pungi pioreice sau postextracție, iar în concentrație 2,15% în unele paste de dinți; laurilsulfonatul de sodiu sol. 2%, de asemenea, intră în constituția unor paste de dinți și în sirop dezinfectant, se folosește pentru curățarea instrumentarului și vaselor de sticlă de laborator.

Detergenții anionici sunt incompatibili cu detergenții cationici, derivații de acridină și cu violetul de genţiană.

Detergenții cationici.

Sunt agenți tensioactivi cationici, în care rolul activ îl are cationul.

Proprietățile acestor substanțe sunt legate de natura grupului cationic, de unde vine și denumirea de agenți cationici activi sau săpunuri inverse.

Nu au miros, nu pătează, nu sunt corozive pentru metale, sunt stabile, ieftine și relativ netoxice.

Agenții anionici antagonizează efectul detergenților cationici.

Mecanismul de acțiune constă în alterarea permeabilității membranei celulare și dezorganizarea acesteia și inhibiția enzimelor bacteriene.

Acționează bactericid (asupra bacteriilor gram-pozitive și gram-negative), fungicid și virucid.

Efectul antimicrobian este redus de materia organică proteică (sânge, puroi, mucus, murdărie), *agenții tensioactivi anionici* – prin incompatibilitate cu aceștia (săpunuri, detergenți), fibrele textile (vată, tifon), cauciuc și alte materiale poroase, deoarece acestea adsorb agenții cationici în cantitate mare, ducând la scăderea concentrației eficiente sau la îndepărtarea lor din soluție.

Efecte adverse și inconveniente: irită tegumentele prin folosirea îndelungată; aplicați pe piele, formează un film sub care microorganismele pot supraviețui. Astfel, pot apare infecții cu germeni gram-negativi, mai ales, cu *Pseudomonas*. De aceea, nu pot fi folosiți în siguranță ca antiseptice pentru piele și dezinfectante pentru instrumente; în interiorul soluțiilor diluate se pot dezvolta bacili gram-negativi în urma contaminării.

Se utilizează ca antiseptice și dezinfectante; precum și ca emulgatori.

CLASIFICARE:

1. ***Compuși de amoniu cuaternar*** – clorură de benzalconiu, cetrimida, clorură de didecildimetilamoniu.
2. ***Compuși piridinici*** – clorură de cetilpiridiniu.
3. ***Compuși chinolinici*** – clorură de dequaliniu.

Compuși de amoniu cuaternar

Clorură de benzalconiu – este un amestec de cloruri de alchilbenzil-dimetilamoniu. Este o pulbere amorfă, albă sau alb-gălbuie (sau gel apos), cu miros slab aromatic, cu gust foarte amar, higroscopică, foarte solubilă în apă, alcool, acetonă. Soluția apoasă este incoloră, ușor alcalină la turnesol. Spumează foarte mult când este agitată.

Se folosește ca antiseptic pentru pielea integră; pentru mucoasa bucală, se utilizează sub formă de apă de gură (*Dequonal*^R^), pastile de supt sau soluție (*Oraldettes*); pentru plăgi tegumentare se folosește ca soluție. Se poate adăuga în apa de preparare a ghipsului.

Exemple de asemenea preparate sunt: **Roccal^R^, Zephiran^R^, Zephirol^R^, Dettol ED^R^, Cetavlon^R^, Tego^R^, Germicin^R^, Benz-All^R^, Benza^R^.**

Cetrimida – este un amestec format în principal din bromura de trimetil-tetradecilamoniu și cantități reduse de bromuri de dodecil- și hexadecil-trimetilamoniu. Se prezintă ca o pulbere albă, cu miros caracteristic, inflamabilă, solubilă în apă și alcool.

Clorură de didecildimetilamoniu este un lichid ușor vâscos, limpede, gălbui, solubil în apă. Se folosește deseori ca dezinfectant pentru suprafețele și mobilierul din cabinetul stomatologic (soluția 4%); instrumente chirurgicale și materiale termosensibile, în combinație cu alchilamina (soluțiile 3% și 5%).

Clorură de cetilpiridiniu – se prezintă ca o pulbere albă onctuoasă cu un miros slab caracteristic, solubilă în apă.

Se folosește ca antiseptic pentru mucoasa cavității bucale și a faringelui sub formă de: apă de gură 0,067%; soluție 0,1%; pastile de supt; colutorii 0,067% și ca dezinfectant pentru instrumente chirurgicale în soluție 1%.

Bromura de cetilpiridiniu se folosește ca antiseptic preoperator pentru mucoase, piele, răni mici, arsuri; ca dezinfectant pentru băi și instrumente.

Este utilizat ca: antiseptic pentru tegumentele din jurul plăgilor și preoperator sub formă de soluție apoasă 1%; dezinfectant pentru instrumente, pahare și unit dentar sub formă de soluție apoasă 1% (sau 10%).

Un exemplu de preparat comercial este Bromocetul^R^, care este o soluție hidroalcoolică 10-20% de bromură de cetilpiridiniu.

Clorura de dequaliniu este o pulbere cristalină alb-gălbuie, fără miros, cu gust foarte amar, greu solubilă în apă.

Este utilizată ca antiseptic pentru mucoasa bucofaringiană, în angine, faringite, laringite, în gingivite și stomatite bacteriene și fungice. Se mai folosește și în cazul plăgilor cutanate.

Dimexidul posedă capacitatea de a pătrunde prin membranele biologice, inclusiv tegumentele și de a ușura permeabilizarea prin ele a altor substanțe medicamentoase. Manifestă acțiune analgezică, antiinflamatoare, acțiune antiseptică și fibrinolitică moderată.

În **stomatologie** se utilizează în tratamentul cariei și complicațiilor ei, bolilor inflamatorii ale parodontului și mucoasei bucale, abceselor și flegmoanelor, bolilor pioinflamatorii odontogene, artritelor articulațiilor temporomandibulare.

Se utilizează local sub formă de aplicații cu dimexid, diluat până la soluție de 10-20% cu apă purificată. În tratamentul cariei cavitatea cariată se prelucrează de obicei în asociere cu antiseptic. Aplicarea dimexidului pe fundul cavității cariate în tratamentul cariei profunde sau în tratamentul pulpitei prin metoda biologică înaintea aplicării calmecinei, de asemenea, prin amestecarea calmecinei cu dimexid scade acțiunea iritantă a preparatelor.

Afară de aceasta, sol. 10-20% cu dimexid se folosește pentru spălarea canalelor fistuloase, plăgilor infectate, canalelor radiculare, de asemenea, pentru aplicarea pe piele în artrite, afectărilor proinflamatorii ale țesuturilor moi și osoase a regiunii maxilofaciale. Durata aplicării alcătuiește 20-30 min, cura de tratament, include 10-15 proceduri zilnice.

Miramistina este un antiseptic pentru utilizare locală. Este activă față de bacteriile gram-pozitive, *Bacillus anthracoide, Bac. subtilis, ciupercilor* (inclusiv *Candida albicans, epidermofiție*), virusurilor herpetice, gripali, HIV. În concentrații mari efectul bactericid se răspândește, de asemenea, asupra microorganismelor gram-negative grupei intestinale, vibrionilor, spirochetelor, corinebacteriilor și protozoarelor. Efectul bactericid este legat de afectarea membranelor lipidice ale microorganismelor.

În stomatologie se utilizează pentru tratamentul local al periodontitelor, stomatitelor (inclusiv candidozice), prelucrarea igienică a protezelor mobile. În stomatologia chirurgicală se folosește pentru profilaxia supurațiilor și tratamentul plăgilor purulente.

Se utilizează local pentru irigări și spălături sub formă de sol. 0,01% de 2-3 ori pe zi pe parcursul a 3-5 zile.

Detergenții amfoterici

Detergenții amfoteri au două grupări ionice (un anion și un cation); ei sunt amfolitici, putând deveni fie anionici, fie cationici, fie neionici în funcție de pH.

Au acțiune bactericidă, fungicidă și de curățire. Sunt utilizați pentru antisepsia mâinilor și dezinfecția lenjeriei, încăperilor, instrumentelor.

Detergenții neionici

Surfactanții neionici conțin grupări neîncărcate, care totuși în natură sunt polare. Aceste grupări se bazează de regulă pe un lanț de polyoxyethylene.

Exemple: Triton X-100R, TweenR.

Uleiurile volatile

Uleiul de cuișoare (oleum Caryophyllorrum) – se obține prin distilare cu vapori de apă din mugurii florali uscați ai plantei tropicale Eugenia caryophyllata. Conține ca principiu activ eugenol (în proporție de 70-90%) în amestec cu acetileugenol și cariofilen.

Uleiul de cuișoare este un ulei volatil incolor sau galben-pal, cu miros caracteristic și gust de cuișoare. Cu timpul, prin expunere la aer, se îngroașă și se înnegrește.

Are acțiune bacteriostatică, carminativă, aromatizantă, anestezică locală.

Amestecat cu oxidul de zinc, este folosit ca pastă de obturație temporară a cavităților, deși mai preferat este eugenolul.

Este componentul apelor de gură.

Uleiul de eucalipt – se obține prin distilare cu vapori de apă din frunzele și ramurile terminale ale unor specii de Eucalyptus (Myrtaceae) (E. globulus, E. fruticetorum, E. smithii).

Conține ca principiu activ eucaliptol (Cineol[R]), în proporție de 70%.

Se prezintă ca un lichid uleios volatil, incolor sau galben pal, cu un miros caracteristic aromatic de camfor și gust astringent, răcoritor.

Acționează bacteriostatic, hiperemiant. Posedă acțiune antiplacă.

Se folosește ca solvent și aromatizant în paste dentifrice, ca solvent al gutaperции, ușurează adaptarea și adeziunea acesteia, ca antiseptic pentru căile respiratorii superioare și stimulent al expectorației sub forma unui produs denumit Inhalant[R] (conține eucaliptol, ulei de mentă, ulei de levănțică, terpineol), în gumele de mestecat, pentru a inhiba dezvoltarea plăcii bacteriene.

Uleiul de mentă (Oleum Menthae) – se obține prin distilare cu vapori de apă din frunzele și vârfurile înflorite ale plantei Mentha piperita din familia Labiatae (izma de grădină). Conține ca principiu activ mentol (30-35%) în amestec cu acizi, aldehide și terpene.

Se prezintă ca un lichid incolor sau gălbui, volatil, cu miros caracteristic de mentă, cu gust arzător, astringent și rece.

Acționează bacteriostatic, antifungic și ușor anestezic, are efect antipruriginos.

În **stomatologie** este folosit ca antiseptic pentru canalele radiculare, în compoziția soluției clorfenol-camfor-mentol, unde diminuă prin acțiunea sa vasoconstrictoare efectul hipermiant al camforului. Uleiul de mentă mai este folosit ca aromatizant, în apele potabile, pastele de dinți și gumele de mestecat și ca decongestionant, sub formă de ulei de Mentha piperita, în inflamații acute ale mucoasei cavității bucale și faringelui, sinuzite, corize, sub formă de amestec 0,5-1% cu ulei de măsline.

Uleiul de tim – reprezintă uleiul volatil extras prin antrenarea cu vapori de apă a florilor de Thymus vulgara (cimbrișor) din familia Labiatae. Conține până la 60% fenoli, din care cel mai important este timolul, în proporție de 25-30%.

Se prezintă ca un lichid de culoare slab gălbuie sau galben-roșcată (prin conservare îndelungată), cu miros caracteristic și gust aromatic, arzător și iute.

Are acțiune antibacteriană intensă (datorită timolului și carvacrolului), precum și acțiune fungicidă. Este hiperemiant local, anestezic și antipruriginos.

Intră în compoziția apelor de gură și a pastelor de dinți.

Uleiul de scorțișoară (oleum cinnamoni) – este extras din scoarța plantei Cinnamomum Zeylanicum prin antrenarea cu vapori de apă. Conține ca principiu activ aldehida cinamică, în proporție de 70% și eugenol.

Este un lichid uleios galben, volatil, cu miros caracteristic, cu gust la început dulce și aromat, apoi acru și arzător. În timp culoarea se întunecă până la brun roșcat.

Acționează bacteriostatic, bactericid și fungicid (pe Candida albicans).

Se folosește ca antiseptic pentru canalele radiculare și intră în compoziția pulberilor denufrice și a gumelor de mestecat.

Uleiul de mușețel (oleum Chamomillae) – este obținut prin distilarea cu vapori de apă a florilor de Matricaria chamomillae (mușețel) din familia Compositae. Conține ca principiu activ chamazulena, care-i conferă culoarea albăstruie.

Se prezintă ca un lichid albastru, cu miros puternic aromat și gust amar. În contact cu aerul și lumina își schimbă culoarea, devenind verde și apoi brun.

Acționează bacteriostatic, antiinflamator, emolient, antitoxic etc.

Derivații nitrofuranului

Derivații nitrofuranului au un spectru larg de acțiune, la ei evoluează lent rezistența microorganismelor. Aceste preparate asociază proprietățile substanțelor chimioterapice și antiseptice.

Nitrofuranii inhibă procesele oxidării aerobe și anaerobe ale glucidelor în celula microbiană, inhibă activitatea enzimelor ciclului acizilor tricarbonici, blochează NADH. În doze mici manifestă acțiune bacteriostatică, iar în doze mari – acțiune bactericidă.

În practica stomatologică se folosesc în rezistența germenilor patogeni la antibiotice și sulfamide. Se utilizează local în stomatitele aftoase și ulceroase, pentru prelucrarea cavităților cariate și canalelor radiculare în tratamentul cariei și complicațiilor ei.

Nitrofuralul posedă activitate antibacteriană în privința germenilor gram-pozitivi și gram-negativi.

Indicații: pentru antisepsia mucoasei bucale, pungilor parodontale, cavităților cariate, canalelor radiculare și plăgilor infectate.

Se utilizează extern sub formă de soluție apoasă de 0,02% (1:5000).

Forma farmaceutică: comprimate câte 0,02 și 0,1 g; unguent 0,2%.

Derivații imidazolului

Metronidazolul (metronidazolum). Preparatul posedă un spectru antiprotozoic larg, este superior eficient în infecțiile anaerobe (90% de diverse specii de anaerobi sunt sensibile la preparat).

Indicații: în stomatologie se utilizează în tratamentul infecțiilor aerobe și anaerobe de diferită localizare. Se administrează intern, de asemenea, local pentru spălătura pungilor dento-gingivale sau canalelor radiculare. Pentru folosire internă se utilizează soluția Deflamon[R].

Metrogyl denta[R] – combină acțiunea antibacteriană a metronidazolului cu cea antibacteriană, antifungică și antivirală a clorhexidinei. Metronidazolul este bactericid față de bacteriile anaerobe care provoacă periodontită: Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Prevotella denticola, Fusobacterium fusiformis, Wolinella recta, Treponema spp., Eikenella corrodens, Borrelia vincenti, Bacteroides melaninogenicus, Selenomonas spp. Mecanismul acțiunii antibacteriene constă în faptul că în celulele bacteriilor anaerobe și protozoarelor nitrogrupul metronidazolului este supus reducerii și atunci blochează ADN și sinteza acizilor nucleici. Clorhexidina este un detergent cu proprietăți tensioactive. Ea leagă unii cationi (potasiu, fosfor), deregleazä echilibrul osmotic intracelular al microorganismelor. Acțiunea este bacteriostatică. Metronidazolul și clorhexidina împreună își amplifică acțiunea. Forma farmaceutică de gel dentar are acel convenient, că creează concentrații maxime în focarul infecției, fără efecte sistemice majore.

Indicații: Gingivita acută, gingivita ulceroasă acută Vincent, gingivita cronică (edematoasă, hiperplastică, atrofică sau descuamativă), periodontita cronică, abcesul periodontal, stomatita aftoasă (ulceroasă) recidivantă, odontalgia de etiologie infecțioasă.

Utilizare terapeutică: Se aplică pe gingii de 2 ori pe zi. După aplicarea gelului se vor evita, timp de 15 min, spălarea gurii sau luarea mesei.

Efecte adverse: Gust metalic, cefalee, reacţii alergice (erupţii, prurit, urticarie).

Contraindicaţii: Hipersensibilitatea la preparat, intoleranţa la metronidazol sau alţi nitroimidazoli şi la clorhexidină.

Diferite medicamente antiseptice, preparate combinate

Anti-angin[R]. Preparat combinat pentru uz local. *Componenţa:* anestezicul local tetracaina, antisepticul clorhexidină diacetat, acid ascorbic, mentol. Manifestă acţiune antimicrobiană, antiinflamatoare şi anestezică locală.

Indicaţii: profilaxia şi tratamentul bolilor infectoinflamatorii ale cavităţii bucale, gingivite, stomatite, amigdalite, laringite, faringite. Poate fi util pentru profilaxia infecţiilor respiratorii. Se indică adulţilor şi copiilor câte un comprimat sublingual până la resorbţia deplină din cavitatea bucală fiecare 2-3 ore.

Antisept-angin[R]. Preparat combinat pentru tratamentul local în ORL şi stomatologie. Manifestă acţiune antiinflamatoare şi antimicrobiană. Se utilizează câte un comprimat sau câte o pastilă sublingual fiecare 2-3 ore.

Hexaliz[R] **(Hexalysum)**. Preparat combinat pentru uz local. *Componenţa:* antisepticul biclotimol din grupa fenolului; enzima lizocimul; substanţa enoxolon cu acţiune antiinflamatoare şi analgezică. Biclotimolul şi lizocimul asigură acţiunea asupra stafilococilor, streptococilor, micrococilor, corinebacteriilor şi multor virusuri.

Indicaţii: se utilizează pentru tratamentul local al infecţiilor şi inflamaţiilor cavităţii bucale şi faringolaringiene. Se administrează sublingual zilnic câte 6-8 comprimate până la resorbţia deplină, nemasticându-le.

Dinexan-A[R]. Preparat combinat pentru uz topic. Manifestă acţiune anestezică locală (pe contul lidocainei), antimicrobiană, antifungică şi virucidă (pe contul clorurii de benzalconiu). Baza de gel – mucina – reduce iritarea şi asigură proprietăţile adezive în privinţa mucoasei bucale şi labiale.

Indicaţii:

1. tratamentul bolilor inflamatorii dureroase ale mucoasei bucale, labiale, gingivită catarală şi ulceroasă, stomatită aftoasă, decubit produs de protezele mobile, erupţii herpetice labiale;

2. în calitate de remediu pentru anestezie superficială în înţepătură (puncţie), înlăturarea tartrului dentar, fisuri dureroase, erupţie dentară dureroasă. Se utilizează sub formă de aplicaţii.

Laripront[R]. Preparat combinat pentru tratament local al bolilor inflamatorii ale cavităţii bucale şi faringelui. Componenţa: antisepticul detergent, clorura de dequaliniu, este eficient în privinţa microorganismelor gram-pozitive, gram-negative, fungilor, virusurilor şi asigură pătrunderea mai profundă a substanţelor în mucoasă, a doua componentă – lizocimul – enzimă care distruge peretele celular al microorganismelor gram-pozitive, iar în asociere cu antisepticul şi al celor gram-negative, manifestă acţiune antivirală, antiinflamatoare, hemostatică şi mucolitică.

Indicaţii: tratamentul şi profilaxia bolilor infectoinflamatorii ale mucoasei bucale, faringelui şi laringelui de natură bacteriană şi micotică; profilaxia complicaţiilor infecţioase în intervenţiile stomatologice, intervenţii chirurgicale pe maxilare, sinusuri paranazale şi amigdale.

Se indică câte un comprimat fiecare 2-3 ore pentru supt.

Lisoplac[R]. Preparat combinat pentru tratamentul local în stomatologie. Contribuie la înlăturarea tartrului dentar şi împiedică apariţia acestuia pe porţiunile cele mai supuse acestui risc (în special pe suprafaţa linguală a dinţilor inferiori).

Componentele preparatului sunt patru substanţe de bază:

1) clorhexidină, care manifestă acţiune antiseptică şi distruge tartrul dentar;

2) citratul de sodiu, care leagă calciul, împiedică mineralizarea tartrului, formarea lui şi uşurează înlăturarea lui;

3) antisepticul boratul de sodiu care asigură efectul bactericid;

4) dimeticoniul, care acoperă suprafaţa dentară şi împiedică formarea tartrului dentar.

Indicaţii: înlăturarea tartrului acid, profilaxia formării lui, îngrijirea igienică a dinţilor.

Se utilizează sub formă de gel lichid pentru spălături bucale pe parcursul a 30 secunde înainte de periajul obişnuit al dinţilor.

Gelul Mundisal[R] . Preparat combinat pentru uz local. Principala substanţă activă este colin-salicilatul, care manifestă acţiune analgezică şi antiinflamatoare locală pronunţată.

Absorbându-se repede de mucoasa bucală, preparatul pătrunde la terminaţiunile nervoase şi se menţine acolo timp îndelungat. Efectul curativ evoluează rapid (peste 2-3 min) şi continuă pe parcursul a 2-3 ore. Clorura de cetalconiu (alt component) are acţiune antiseptică. Baza de gel a preparatului nu se spală cu salivă şi se fixează durabil pe mucoasă.

Indicaţii: afecţiuni inflamatorii ulceronecrotice, infecţioase şi trofice ale mucoasei bucale, nazale şi faringiene; dureri în erupţie dentară la copii, lezări traumatice tisulare a lojei protetice la folosirea protezelor dentare. Se recomandă de aplicat pe porţiunea afectată 1 cm de gel 3-4 ori pe zi, înainte de mese sau de somn. Gelul se aplică cu degetul curat, masând uşor gingia sau alt loc afectat.

Usninatul de sodiu (Natrii usninas) este extract din licheni, manifestă acţiune antimicrobiană faţă de bacteriile gram-pozitive.

Indicaţii: tratamentul bolilor parodontale inflamatorii, mai ales, în pioree alveolară din pungile parodontale şi afectările ulcerative ale mucoasei bucale, în tratamentul plăgilor şi combustiilor regiunii maxilofaciale. Se utilizează local sub formă de soluţie alcoolică-apoasă, care se introduce în pungile parodontale sau se aplică pe marginea gingivală pe 30-60 de sec. Pentru aplicaţii pe mucoasă se utilizează soluţie uleioasă de 0,5% cu suplimentare de benzocaină 2%. Durata aplicării 15-20 de min. Până la utilizare se efectuează obligator antisepsia porţiunii afectate.

Pansoral[R]. Preparat complex pe bază de gel, care manifestă acţiune antiseptică, antiinflamatoare şi analgezică, pentru uz topic. Salicilatul de colină, care este componentă a pansoralului, remediu antiinflamator nesteroidian, repede pătrunde în mucoasă şi inhibă sinteza mediatorilor inflamaţiei prostaglandinelor. A doua componentă – clorura de cetalconiu este un compus de amoniu cu efect antiseptic, care este activ faţă de diferite bacterii gram-pozitive şi gram-negative, de asemenea, fungilor.

Indicaţii: tratamentul diferitelor boli infectoinflamatorii ale cavităţii bucale şi

faringelui, inclusiv afectărilor ulceronecrotice şi trofice ale mucoasei bucale, legate de protezele dentare mobile. Se utilizează sub formă de gel pentru aplicare pe porţiunea dureroasă a gurii.

Parodium[R]. Preparat combinat pentru uz topic, care manifestă acţiune antiseptică, antiinflamatoare, hemostatică, şi deodorantă.

Efectul antiseptic şi înlăturarea tartrului se datorează clorhexidinei, hemostatică şi astrigentă – aldehidei formice, deodorantă – ambelor componente ale preparatului. Extractul din revent *(Rheum palmatum)*, de asemenea, o componentă a preparatului, manifestă acţiune astrigentă şi antiinflamatoare pronunţată datorită glicozidelor. Baza de gel specială asigură proprietăţile adezive ale preparatului la aplicarea pe gingie.

Indicaţii: profilaxia şi tratamentul gingivitelor, în parodontoză, pentru înlăturarea hemogeniei gingivale, alterări ale mucoasei de protezele dentare. Se foloseşte sub formă de gel care se aplică pe gingie cu degetul sau cu un aplicator special de 3 ori pe zi.

Piralvex[R]. Preparat combinat cu acţiune antiseptică, antiinflamatoare şi analgezică. Este eficient în privinţa stafilococilor, streptococilor, *Proteus* şi fungilor *Candida albicans.* Conţine extract de revent şi acidul salicilic.

Indicaţii: bolile gingivale şi ale cavităţii bucale (stomatite, gingivite, periodontite, alveolite). Tratamentul ulcerelor decubitale provocate de protezele dentare. Se foloseşte sub formă de soluţie sau gel care se aplică pe porţiunea afectată de 2-4 ori pe zi. După aplicare nu se recomandă spălătura gurii.

Polysept all[R]. Preparat complex pentru uz topic şi dezinfecţia instrumentarului. Conţine antisepticele cetrimida, clorhexilenol şi dicloroxilenol. Este activ în privinţa diferitelor tipuri de stafilococi, streptococi, salmonele, Proteus şi Candida albicans.

Indicaţii: dezinfecţia câmpului operator, mâinilor personalului, instrumentarului. În stomatologie se poate utiliza pentru spălătura gurii cu scopul profilaxiei stomatitelor candidozice în timpul tratamentului cu antibiotice cu spectru larg de acţiune.

Modul de utilizare: pentru prelucrarea câmpului operator şi mâinilor personalului medical se utilizează soluţia nediluată a preparatului. Prelucrarea se efectuează timp de 10 min. Dezinfecţia instrumentarului se înfăptuieşte prin fierbere în soluţie de 10% a preparatului pe parcursul a 15 min sau instrumentele iniţial se prelucrează cu sol. 50%, apoi se lasă în sol. 10% timp de 8-10 ore.

Pentru spălături bucale se folosesc 5-10 picături de preparat la un pahar de apă.

Forma de livrare: sol. pentru uz topic şi dezinfecţie în flacoane câte 60 şi 120 ml care conţine în 10 ml câte 150 mg cetrimidă, cloroxelinol şi dicloroxelinol.

Sanguiritrină (Sanguiritrinum), izolată din planta Macleia, posedă activitate antimicrobiană faţă de bacteriile gram-pozitive, fungii *Candida, trichomonas.*

Indicaţii: afectările pielii şi mucoaselor produse de fungii *Candida* şi flora mixtă. În *stomatologie* se utilizează în tratamentul bolilor inflamatorii ale parodontului, leziuni ulcerative ale mucoasei bucale. Se administrează sub formă de aplicaţii a sol. alcoolice de 0,2% pe un minut sau sol. apoasă 1% pentru spălături şi aplicaţii.

Forma de livrare: flacoane câte 10 ml sol. apoasă 1% şi soluţie alcoolică 0,2%.

Sebidina[R] **(Sebidinum)** – preparat combinat pentru uz topic. Conţine clorhexidină şi acid ascorbic. Manifestă acţiune antiseptică şi antiinflamatoare.

Indicaţii: gingivite, stomatite (inclusiv candidozice), faringite. Câte un com-

primat de supt peste fiecare 2 ore. Doza maximă – 7 comprimate/zi. Cura orientativă – 7 zile.

Fitoseptul[R] (Fitoseptum) conține usninat de sodiu și mentol. Usninatul manifestă acțiune antimicrobiană față de bacteriile gram-pozitive patogene din cavitatea bucală nemodificând microflora normală. Contribuie la procesele reparative ale mucoasei, are efect deodorant.

Indicații: stomatite, afecțiunile parodontului, bolile inflamatorii farigiene și ale căilor respiratorii superioare. Se utilizează sub formă de comprimate pentru supt câte 4-6 ori pe zi.

Clorofiliptul[R] (Chlorophylliptum) conține amestec de clorofile din frunze de eucalipt, posedă activitate antimicrobiană, inclusiv față de stafilococi, rezistenți la alte antibiotice, contribuie la normalizarea proceselor oxidative în țesuturi.

Indicații: în ***stomatologie*** se utilizează pentru tratamentul bolilor parodontale, mai ales, cu hemogenie sporită, pioree din pungile parodontale, de asemenea, afectările bacteriene ale mucoasei bucale, combustii, ulcere decubitale, stomatite. Se utilizează topic. Pentru prelucrarea plăgilor infectate, eroziunilor și ulcerelor, spălăturile pungilor parodontale se utilizează diluația soluției alcoolice inițiale în soluție de 0,25% procaină.

Forma farmaceutica: soluție alcoolică 1% în flacoane de sticlă oranj, soluție uleioasă 2% în fiole, câte 2 ml.

Citralul[R] (Citralum) manifestă acțiune analgezică și antiinflamatoare.

Indicații: afectările inflamatorii și eroziv-ulceroase ale mucoasei bucale. Se utilizează local pentru clătiri sub formă de soluție 0,01%, 3-4 ori pe zi.

Eucaliminul[R] (Eucalyminum) conține extract din eucalipt pentru uz topic și inhalații, manifestă acțiune bacteriostatică în privința stafilococilor, streptococilor, bacilului difteric, bacteriilor sporogene.

Indicații: parodontite, bolile inflamatorii ale mucoasei bucale, de asemenea, bolile inflamatorii ale căilor respiratorii superioare, bolile cronice rinofaringiene și ale cavităților sinuzale. Pentru tratamentul bolilor parodontale se utilizează soluțiile diluate (1:10) pentru clătiri sau aplicații pe meșele îmbibate.

Eludrilul[R] (Eludrilum) este o soluție concentrată de antiseptic pentru uz topic. Conține 4 componente active: antisepticul clorhexidina, substanțe analgezice – clorbutanol și cloroform, detergentul – dioctil sulfosuccinat de sodiu. Manifestă acțiune bactericidă și antifungică, de asemenea, antiinflamatoare și analgezică. Clorhexidina are capacitatea de fixare în straturile superficiale ale mucoasei și dinților, ce asigură acțiune antiseptică prelungită.

Indicații: formele dureroase de gingivită, stomatite, parodontite, profilaxia pre- și postoperatorie a complicațiilor infectoinflamatorii în stomatologie, dezinfecția protezelor mobile. Alte indicații: angină (amigdalite), faringite.

Se utilizează soluție diluată din raportul 2-4 lingurițe la ½ pahar de apă, pentru clătiri 2-3 ori pe zi.

Lizocimul[R] (se obține din albușul ouălor de găină) – factor natural de protecție antibacteriană, manifestă acțiune antiinflamatoare, mucolitică, bactericidă (în temei asupra bacteriilor gram pozitive), virucidă, stimulează rezinstența nespecifică a organismului.

Indicații: bolile proinflamatorii acute și cronice în regiunea maxilofacială, trauma termică a mucoasei bucale, afectările bacteriene și virale ale mucoasei bucale, formele complicate ale cariei, stomatită aftoasă recidivantă, pulpite, glosite.

Mod de utilizare: se administrează local și intramuscular. Topic lizocimul se folosește sub formă de gargarisme (clătiri), aplicații ale sol. 0,05%, în componența pastelor. Prelucrarea mucoasei bucale se efectuează de 3-4 ori pe zi pe parcursul a 3-7 zile. În metodele vitale de tratament a pulpitei și tratamentul conservativ a formelor destructive de periodontită se folosește pasta cu conținut 1% de lizocim pe bază de soluții uleioase de vitaminele A și E.

Tabelul 68

Preparate antiseptice

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Soluția de peroxid de hidrogen diluată Sol. Hydrogenii peroxydi dilutae	Soluție oficinală (3%), câte 40 ml; 120 ml; 473 ml.	Extern. Pentru gargarisme câte 1 lingură de masă la 200 ml apă.
2.	Soluția de peroxid de hidrogen concentrată Sol. Hydrogenii peroxydi concentrata	Soluție oficinală (27,5-31%).	Extern (pentru depigmentare).
3.	Permanganat de potasiu Kalii permanganas	Pulbere, câte 3,0 și 15,0 Soluție, 0,01-0,1-0,5-2-5%.	Pentru spălături și gargarizări.
4.	Clorhexidină Chlorhexidinum	Flacoane, sol. 4%; 5% și 20%, câte 300 ml; 500 ml; 3000 ml; 5000 ml.	Se aplică topic în calitate de dezinfectant și antiseptic.
5.	Cloramină Chloraminum	Pulbere. Soluție, 0,5-2%	Pentru prelucrarea mâinilor.
6.	Soluție alcoolică de iod Sol. Iodi spirituosa	Fiole, 5%-1 ml. Flacoane, sol. 5% - 10 ml; 15 ml și 25 ml.	Pentru gargarizări și badijonarea pielii.
7.	Iodinol Iodinolum	Flacoane, câte 100 ml.	Extern (tratamentul plăgilor, ulcerelor, combustiilor) sub formă de pansamente de 1-2 ori pe zi. Pentru spălătura lacunelor, amigdalelor. Picături nazale, auriculare.
8.	Oxidul de mercur galben Hydrargyri oxydum flavum	Unguent oftalmic (2%).	Unguent oftalmic.
9.	Nitrat de argint Arginti nitras	Pulbere.	Soluție 2-10% (pentru badijonarea pielii și cauterizare); 1-2% unguent oftalmic; soluție 0,25-0,5% (pentru badijonarea mucoaselor).
10.	Sulfat de cupru Cupri sulfas	Pulbere. Soluție 0,25-1%.	Picături oftalmice, sol. 1% pentru prelucrarea pielii.

Continuare tabelul 68

11.	Sulfat de zinc Zinci sulfas	Soluţie 0,1-0,5%.	Picături oftalmice, spălături vaginale.
12.	Oxid de zinc Zinci oxydum	Unguent oficinal (10%).	Extern.
13.	Nitrofural Nitrofuralum	Pulbere. Comprimate, câte 0,02 g. Unguent 0,2%, câte 25,0 şi 50,0 g. Comprimate, câte 0,1 g.	Extern, sol. apoasă 0,02% (1:5000). Extern. Câte 1 comprimat de 4-5 ori pe zi (după mese).
14.	Verde de briliant Viride nitens	Flacoane, sol. alcoolică 1% şi 2% câte 10 ml şi 15 ml.	Pentru prelucrarea pielii.
15.	Alcool etilic Spiritus aethylicus	70% - 96%.	Pentru prelucrarea pielii şi instrumentelor.
16.	Etoniu Aethonium	Soluţie 0,02%-1%. Unguent 0,5-2%. Pastă 7%. Soluţie 0,1%.	Pentru prelucrarea plăgilor, ulcerelor, afectărilor iradiante ale pielii. Pentru plombarea canalelor dentare.
17.	Sebidina Sebidinum	Comprimate oficinale.	Câte 1 comprimat fiecare 3 ore (până la resorbţia deplină din cavitatea bucală).
18.	Eludril Eludrilum	Flacoane, câte 90 ml	Clătiri bucale 2-3 ori pe zi (2-4 linguriţe la ½ pahar de apă)
19.	Pavidon-iod Pavidon-iodum	Flacoane, sol. 5%, 7,5%, 10% câte 30 ml, 45 ml, 100 ml, 500 ml, 1000 ml şi 5000 ml. Unguent 5% şi 10%. Flacoane, sol. 1% câte 50 ml şi 100 ml. Supozitoare (comprimate), câte 0,2 g. Aerosol dozat, câte 30 ml şi 45 ml. Flacoane, câte 100 ml	Pentru prelucrarea câmpului operator, plăgilor. În strat subţire pe suprafaţa afectată de 3 ori pe zi. Clătiri (gargarisme) bucale. Intravaginal, o dată pe zi (înainte de somn). Câte 2-3 pufuri în cavitatea bucală de 3-4 ori pe zi (după mese). Clătiri bucale, de 3-4 ori pe zi (soluţie 1:20 – 1:40).

20.	Acid boric Acidum boricum (azi se utilizează foarte rar şi în multe ţări a fost scos din uz)	Flacoane, sol. alcoolică 0,5%, 1%, 2% şi 3% câte 10 ml şi 25 ml. Unguent 5%, câte 15,0 şi 25,0 g.	Picături auriculare (câte 3-5 picături de 2-3 ori pe zi). Extern (pe partea piloasă a capului câte 10,0-25,0) pe 20-30 min (în pediculoză).
21.	Aldehidă formică Formaldehydum	Flacoane, sol. 10% câte 100 ml.	Soluţie 2-5% (pentru dezinfecţia mănuşilor chirurgicale şi instrumentariului); sol. 10% (pentru dezinfecţia sputei, periilor de păr); sol. 0,05-0,1% (pentru spălături vaginale).
22.	Metenamină Methenaminum	Comprimate, câte 0,5 g. Fiole, sol. 40% câte 5 ml şi 10 ml.	Câte 1-2 comprimate de 3-4 ori pe zi (pe stomacul gol). Intravenos, câte 5-10 ml.
23.	Colargol Collargolum	Pulbere.	Soluţie 0,2-1% (pentru spălătura plăgilor); soluţie 1-2% (pentru spălătura cavităţilor); soluţie 2-5% (picături oftalmice).
24.	Hexalis Hexalysum	Comprimate oficinale.	Câte 1 comprimat de 6-8 ori pe zi (pentru supt, fără a fi mestecate)
25.	Albastru de metilen Methylenum coeruleum	Pulbere.	Soluţie alcoolică 1-3% (extern); soluţie apoasă 0,02% (spălătura vezicii urinare).
26.	Lactat de etacridină Ethacridini lactas	Pulbere.	Soluţie 0,05-2% (extern pentru spălături, spălături vaginale); pudră 2,5%; unguent 1-3%; pastă 5-10%.
27.	Cerigel Cerigelum	Flacoane soluţie câte 400 ml.	Pentru prelucrarea mâinilor înainte de operaţie.
28.	„Mundisol" gel	Gel oficinal, câte 8,0 g.	De aplicat pe porţiunile afectate ale mucoasei bucale.
29.	„Pansoral" Pansoralum	Gel oficinal, câte 12,0 g.	De aplicat pe porţiunile lezate ale mucoasei bucale.
30.	„Parodium"	Gel, câte 80 ml.	Pentru utilizare locală în stomatologie.

Continuare tabelul 68

31.	Miramistină Miramistinum	Flacoane, sol. 0,01% câte 100 ml şi 500 ml. Unguent, câte 15,0, 20,0, 30,0 şi 100,0 g.	Local (prelucrarea plăgilor, profilaxia bolilor venerice, spălături, gargarisme). Conform instrucţiunii.
32.	„Fitosept"	Comprimate oficinale.	Câte 1 comprimat de 4-6 ori pe zi (de supt).
33.	Hipoclorit de sodiu Hypochloriti sodium	Flacoane, soluţie oficinală câte 125 ml, 250 ml, 500 ml şi 1000 ml.	Pentru spălături, irigări, prelucrarea pielii, mucoaselor, plăgilor.

CHIMIOTERAPICELE

Descoperirea şi elaborarea ulterioară a multiplelor remedii chimioterapice este una din cele mai mari realizări a medicinii secolului XX. Iniţiator al chimioterapiei contemporane, pe bună dreptate, se consideră excelentul medic şi chimist german Paul Erlich, care şi-a consacrat viaţa căutării remediilor pentru tratamentul bolilor infecţioase. Plecând de la observaţia legării selective de către parazit a unor coloranţi, el în anul 1891 pentru prima dată a propus spre utilizare albastrul de metilen în tratamentul malariei. Rezultatele practice ale acestei propuneri au fost destul de modeste, însă Ehrlich a continuat căutarea altor medicamente. Ideea lui a fost aceeaşi. Structura de baza a medicamentului se va lega selectiv de microorganism, iar o grupare toxoformă va determina efectul antimicrobian. Ehrlich a năzuit să obţină preparate, care s-ar acumula selectiv şi s-ar lega în celula microbiană şi ar distruge-o, puţin influenţând asupra funcţiei macroorganismului. Cu acest scop el a folosit compuşii arseniului. Majoritatea s-a dovedit a fi foarte toxice şi numai în anul 1907, după căutări îndelungate, a reuşit să obţină primul remediu superior efectiv (salvarsan) pentru tratamentul sifilisului, larg răspândit în acea perioadă. Următoarea etapă în dezvoltarea chimioterapiei a fost crearea preparatelor antibacteriene. În anul 1935 G. Domagk a stabilit acţiunea antibacteriană a primei sulfamide, prontozilul roşu în infecţia streptococică experimentală.

Un triumf veritabil a atins chimioterapia după descoperirea primului antibiotic de către A. Fleming (anul 1929) – penicilină, care în stare pură a fost obţinut de E. B. Chain şi H. W. Florey în anul 1940. Descoperirea penicilinei G a fost un fapt epocal şi a deschis era antibioterapiei. Atât A. Fleming cât şi E.B. Chain şi H.W.Florey au primit pentru realizarile lor Premiul Nobel pentru medicina. În anul 1944 a fost descoperită streptomicina, extrasă din Streptomyces griseus, care este reprezentantul principal al aminoglicozidelor (S. A. Waksman). În următorii ani au fost obţinute sute de antibiotice, iar pe baza unor dintre ele – preparate semisintetice superior eficiente. Elaborarea remediilor chimioterapice naturale şi sintetice este în curs de desfăşurare şi în prezent.

Remediile chimioterapice sunt destinate pentru inhibarea activităţii vitale a agenţilor patogeni în organismul uman, de aceea ele trebuie să intre în contact direct cu microorganismul, viermele şi alţi paraziţi. De aici o importanţă deosebită capătă distribuţia preparatelor chimioterapice în organism, farmacocinetica lor.

Principiile de bază ale chimioterapiei raţionale se prezintă în felul următor:

1. Cercetarea minuţioasă şi de laborator a bolnavului cu scopul stabilirii diagnosticului bacteriologic (parazitologic) precis şi sensibilităţii germenului patogen la preparate; numai în baza acestuia este posibil alegerea optimă a remediilor curative.

2. Începutul timpuriu al tratamentului, până când cantitatea de germeni patogeni în organism este relativ mică și încă nu s-au dezvoltat modificări distructive în organe, nu s-a modificat considerabil imunitatea și alte funcții.
3. Alegerea corectă a căilor de administrare a preparatelor și formelor farmaceutice respective cu scopul asigurării contactului mai bun al remediului chimioterapic cu germenul patogen.
4. Crearea și menținerea concentrației eficiente a remediului chimioterapic în organism (dozele optime și ritmul administrării); la neîndeplinirea acestei condiții nu numai se înrăutățesc rezultatele tratamentului, dar mai ușor se dezvoltă rezistența medicamentoasă a microorganismelor.
5. Determinarea corectă a duratei tratamentului, luând în considerație că însănătoșirea clinică are loc întotdeauna înaintea celei bacteriologice.
6. Determinarea oportună a condițiilor de încetare a utilizării remediului chimioterapic – însănătoșire, absența efectului pozitiv, evoluția rezistenței germenilor patogeni în procesul tratamentului, de asemenea, dezvoltarea complicațiilor, care împiedică folosirea de mai departe a preparatului.
7. Utilizarea concomitentă cu remediile chimioterapice a tuturor măsurilor de susținere a forțelor de protecție ale macroorganismului (alimentație rațională, vitamine, corecția stării hidroelectrolitice și acidobazice, circulației, funcției hepatice și renale etc.), deoarece chimioterapicele, de regulă, manifestă acțiune parazitostatică, facilitând vindecarea definitivă a organismului asupra infecției (chiar și în cazul acțiunii bactericide nu toți germenii sunt la fel de accesibili pentru preparat) și eficacitatea tratamentului în multe cazuri este determinată de starea forțelor de protecție a organismului (formarea de anticorpi, nivelul fagocitozei, producția de lizocim etc.). În cazuri necesare chimioterapia se combină cu intervenții chirurgicale, administrarea de vaccinuri și seruri, remediilor antiinflamatoare, imunomodulatoare etc.

Remediile chimioterapice se clasifică în dependență de germenii patogeni asupra cărora acționează, de asemenea, după structura chimică a preparatelor. Se evidențiază următoarele grupe de substanțe chimioterapice:

1. ***Chimioterapice antibacteriene:***

Antibioticele.

Preparatele sintetice (sulfamidele, derivații nitroimidazolului, nitrofuranului, oxichinolinei, chinoxalinei, chinolonele și fluorchinolonele).

Remediile antituberculoase.

2. ***Chimioterapice antimicotice.***
3. ***Chimioterapice antivirale.***
4. ***Chimioterapice antiprotozoarice:***

Preparate antimalarice.

Remediile utilizate în tratamentul *lambliozei (amebiazei), toxoplasmozei, trichomonazei, balantidiozei, leishmaniozei.*

5. ***Remediile antihelmintice.***
6. ***Chimioterapice antituberculoase.***

Capitolul XVII. ANTIBIOTICELE

Antibioticele sunt substanţe preponderent de origine *microbiană*, analogii lor *sintetici* şi *semisintetici*, capabile să inhibe selectiv vitalitatea microorganismelor sensibile la ele.

Descoperirea antibioticelor este una din cele mai mari realizări ale ştiinţei contemporane. Actualmente diferiţi reprezentanţi ai grupei se folosesc în medicină în calitate de remedii antimicrobiene, iar altele – în chimioterapia tumorilor şi pentru inhibarea imunogenezei (transplant de organe). Numărul de antibiotice studiate depăşeşte 5500 şi permanent creşte, însă în practica medicală se utilizează circa 80 de preparate şi o multitudine de forme farmaceutice pe baza lor. Necesitatea elaborării preparatelor noi ale acestui şir este condiţionată, în primul rând, de evoluţia rezistenţei microorganismelor la antibioticele existente.

Majoritatea antibioticelor sunt produse ale activităţii vitale a microorganismelor: ciupercile actinomicete (aminociclitole, tetracicline, eritromicină şi multe altele), mucegaiuri (peniciline, cefalosporine), bacterii (polimixine, bacitracină). În ultimele decenii au obţinut răspândire largă antibioticele semisintetice, când în nucleul principal al preparatului, obţinut pe cale biologică din lichidul cultural al producentului respectiv, se încorporează artificial diferiţi radicali. Astfel se obţin substanţe noi, care diferă de antibioticele naturale atât după structura chimică, cât şi după proprietăţile farmacologice (penicilinele, cefalosporinele, rifamicinele, aminoglicozidele semisintetice). În fine, reieşind din structura antibioticelor cunoscute, s-a reuşit de a crea un şir de antibiotice noi, cu proprietăţi foarte utile.

Clasificarea antibioticelor după structura chimică

I. Antibioticele beta-lactamice:

- <u>Biciclice</u>:

a) **Peniciline (penami):**

- *biosintetice:* **benzilpenicilină (Penicilina G[R]), fenoximetilpenicilină (penicilina V), procainpenicilină, benzatinbenzilpenicilină, feneticilină.**
- *semisintetice:*
  - *izoxazolilpeniciline (antistafilococice):* **oxacilină, cloxacilină, dicloxacilină, flucloxacilină, nafcilină.**
  - *aminopeniciline (cu spectru lărgit):* **ampicilină, amoxicilină, bampicilină, piampicilină, epicilină, talampicilină, metampicilină etc.**
  - *carboxipeniciline:* **carbenicilină, ticarcilină, carindacilină, carfecilină.**
  - *ureidopeniciline:* **mezlocilină, azlocilină, piperacilină.**

b) **Cefalosporine (cefeme):**

Calea de administrare	*Generația*			
	I	*II*	*III*	*IV*
Parenterale	Cefalotină Cefaloridină Cefalexină Cefapirină Cefadroxil Cefradină Cefazolină	Cefamandol Cefaclor Cefoxitină Cefotenan Cefuroxim	Cefpiramid Cefoperazon Cefotaxim Ceftazidim Ceftizoxim Ceftriaxon Cefodizim Cefixim Cefpodoxim Ceftibutem	Cefpirom Cefepim
Perorale	Cefalexină Cefadroxil Cefradină	Cefamandol Cefaclor Cefuroxim axetil	Ceftibuten Cefixim Cefpodoxim-proxetil Cefatamet-piroxil	

Preparate combinate: Sulperazon[R] (componența: cefoperazon și sulbactam).

- **Peneme**: ritipenem.
- **Carbapeneme**: imipenem + cilastatină, mezopenem, biapenem.
- **Carbacefemi:** loracarbef.
- **Asocieri de β-lactamine cu inhibitori de β-lactamaze**: amoxicilină + acid clavulanic (Augmentin[R], Amoxiclav[R]), ampicilină + sulbactam (Unasin[R], Sultamicin[R]), ticarcilină + acid clavulanic (Timentin[R]), tazobactam + acid clavulanic (Tazocin[R]).

Monociclice:

- Monobactami: aztreonam, carumonam, trigemonam.

II. Aminoglicozide:

a) ***generația I***: streptomicină, kanamicină, spectinomicină, neomicină, paromomicină.
b) ***generația II***: gentamicină, tobramicină, sisomicină.
c) ***generația III***: amikacină, netilmicină, dibekacină, fortimicină.
d) ***generația IV***: isopamicină.
(generația III și IV semisintetice).

III. Macrolide:

a) ***generația I***: eritromicină, spiramicină, josamicină, oleandomicină.
b) ***generația II***: roxitromicină, diritromicină, azitromicină, claritromicină, telitromicină, midecamicină, fluritromicină.

IV. Lincozamide: lincomicină, clindamicină.

V. Sinergistine: pristinamicină, virginamicină.

VI. Tetracicline:

a) **naturale** (***generația I***): tetraciclină, oxitetraciclină, clortetraciclină.
b) **semisintetice** (***generația II***): doxiciclină, metaciclină, minociclină.

VII. Amfenicoli: cloramfenicol hemisuccinat.

VIII. Polipeptide ciclice (polimixinele): polimixină M sulfat, polimixină B.

IX. Glicopeptide: vancomicină, teicoplanină, ristomicină.

X. Streptogramine: quinupristina/dalfopristina (Synercid ®).

XI. Lipopeptide: daptomicina.

XII. Derivaţii acidului fizidinic: fuzidină.

XIII. Ansamicine: rifampicină, rifabutină, rifamicină, rifaximină.

XIV. Tribactami: sanfetrinem.

XV. Diverse antibiotice: fuzafungină, fosfomicină, bacitracină, mupirocină, capreomicină, cicloserină.

Clasificarea antibioticelor după mecanismul de acţiune

Mecanismul acţiunii antibacteriene este diferit, însă graţie accesibilităţii bune a obiectului de analiză (bacteriile), este studiat foarte detaliat. Conform acestui parametru antibioticele cu diferită structură chimică se unesc în patru grupe:

I grupă ***Antibioticele, care inhibă sinteza peretelui bacterian***: beta-lactamine (peniciline, cefalosporine), cicloserină, vancomicină, bacitracină, antifungice imidazolice. Peretele celular la bacterii are o structură dură, ea determină forma germenului şi asigură protecţie sigură de distrucţie (lipseşte la celulele umane şi celulele organismelor superioare). Inhibarea sintezei peretelui rapid duce la moartea germenului.

II grupă ***Antibioticele, care modifică permeabilitatea sau lezează membrana celulară***: polimixinele, antifungicele polienice (nistatina, amfotericina B). Preparatele acestui grup provoacă dezorganizarea structurii membranei citoplasmatice, datorită căreia se modifică permeabilitatea ei, celula microbiană pierde rapid electroliţii, substanţele cu greutate moleculară mică, macromoleculele şi este distrusă.

III grupă ***Antibioticele, care produc afectarea funcţiei subunităţilor ribozomale 30 S şi 50 S***, cu inhibarea ***reversibilă a sintezei proteice*** (macrolide, tetracicline, cloramfenicol, clindamicină); legarea de subunitatea ribozomală 30 S ***cu perturbarea sintezei proteice*** şi eventual moarte celulară (aminoglicozide). Stoparea sintezei proteice duce la inhibarea creşterii şi multiplicării bacteriilor.

IV grupă ***Antibioticele care afectează metabolismul acizilor nucleici***, fie prin inhibarea ARN-polimerazei ADN-dependente (rifampicina), fie prin inhibarea girazei (chinolonele).

Acţiunea antimicrobiană poate fi de tip **bactericid** sau **bacteriostatic**.

Acţiunea bactericidă se realizează prin intoxicarea letală ireversibilă, în proporţie de aproape 100% a agenţilor microbieni. Ea poate fi la rândul ei de două feluri: ***acţiune bactericidă absolută*** (când germenii sunt influenţaţi pe toată durata ciclului celular, deci şi în repaus, ca în cazul polimixinelor) sau ***acţiune degenerativ-bactericidă*** (când medicamentul acţionează numai în faza de multiplicare celulară ca în cazul beta-lactaminelor).

Antibioticele din grupele I şi II după mecanismul de acţiune posedă acţiune bactericidă. Afară de aceasta, aminoglicozidele şi, în unele cazuri (în doze mari), cloramfenicolul şi rifampicina.

Acţiunea bacteriostatică constă în inhibarea multiplicării germenelor, care ulterior pot fi omorâţi prin intervenirea mecansmelor de apărare ale organismului.

Această clasificare, în antibiotice bactericide şi bacteriostatice, este relativă, nu absolută. Practic orice antibiotic la o concentraţie mai mică este bacteriostatic. De asemenea, un antibiotic bacteriostatic poate avea un efect bactericid pentru anumite populaţii microbiene (exemplu, cloramfenicolul poate omorî meningococii), iar alte antibiotice, cum ar fi eritromicina, sunt dificil de inclus într-o anumită grupă – efectul bactericid sau bacteriostatic fiind în funcţie de doză şi de microb.

În principiu, un antibiotic este clasificat bactericid sau bacteriostatic, în funcţie de efectul pe care îl are la dozele obişnuite folosite în terapeutică. În practica medicală se izolează microbul care produce boala şi, pentru antibioticul vizat, se determină concentraţia minimă bactericidă (CMB), care reprezintă concentraţia cea mai mică de medicament care omoară microorganismul ca şi concentraţia minimă inhibitoare (CMI), care este concentraţia cea mai mică de substanţă, care inhibă multiplicarea germenului.

Raportul dintre aceste două valori (CMI/CMB) reprezintă toleranţa microbului respectiv la antibioticul cercetat. Toleranţa depinde, în primul rând, de tipul antibioticului: faţă de antibioticele bactericide microbii au o toleranţă mică (CMB = CMI), faţă de cele bacteriostatice are toleranţă mare (CMB > CMI). Dar toleranţa depinde şi de tipul microbilor. Spre exemplu, stafilococii au o toleranţă mare chiar faţă de unele antibiotice bactericide (penicilina G). Anume după valoarea CMI, se judecă despre sensibilitatea microbilor la diferite antibiotice. CMB la unele antibiotice este aproape de CMI (beta-lactaminele) – tulpinele de bacterii superior sensibile se lizează de către ele, iar la cele cu sensibilitate medie se inhibă numai creşterea. CMB a altor antibiotice de multe ori depăşesc CMI (exemplu, la macrolide de 4-20 ori) şi ele practic întotdeauna în concentraţii realizabile manifestă acţiune bacteriostatică. Aceste diferenţe au importanţă indiscutabilă pentru clinică.

De asemenea, de menţionat, că: efectul antibacterian al unor antibiotice se păstrează numai la existenţa permanentă a concentraţiei bactericide în sânge (peniciline, cefalosporine). În cazul altor antibiotice, efectul antibacterian se menţine încă 2-3 ore şi mai mult după eliminarea medicamentului din plasmă **(efect post-antibiotic)** (tetraciclinele, macrolidele, rifampicina).

În prezent există un arsenal important de chimioterapice active asupra tuturor tipurilor de bacterii. Totuşi, acestea s-au adaptat la acţiunea antimicrobienelor prin dezvoltarea ***rezistenţei***. Ea este o consecinţă inevitabilă a folosirii terapiei antimicrobiene, mai ales că aceasta nu se face întotdeauna judicios.

Microorganismele patogene pot prezenta, în primul rând, ***rezistenţa naturală*** a microbilor la chimioterapice antibacteriene. Anumite specii microbiene nu au fost niciodată sensibile la anumite antibiotice. Astfel, spre exemplu, penicilinele n-au fost niciodată active faţă de micoplasme, pentru că aceşti microbi nu au perete celular şi, deci lipseşte tocmai substratul de acţiune al penicilinelor. Rezistenţa naturală rezultă din însăşi specificitatea de acţiune a antibioticelor.

Alt tip de rezistenţă la antibiotice este ***rezistenţa dobândită***. Ea apare pe parcursul folosirii antibioticelor. Uneori această rezistenţă este foarte importantă. Poate

cel mai spectaculos exemplu este cel al stafilococilor aurii, care inițial erau foarte sensibili la penicilina G (benzilpenicilina), iar astăzi 90% din cazuri sunt rezistenți. ***Rezistența dobândită*** se instalează cel mai des ca urmare a unor tratamente necorespunzătoare, prin unul din următoarele modificări genetice.

▪ *Mutații cromozomiale*, survenite spontan, ce duc la selecționarea mutanților rezistenți, prin afectarea selectivă a germenilor sensibili. Rezistența dobândită prin mutații cromozomiale se poate instala în două moduri: *brusc* (într-un singur pas), fiind independentă de concentrația chimioterapicului (ex. cea pentru streptomicină, rifampicină, eritromicină) sau *lent* (în mai mulți pași), prin mutații succesive, selecționarea variantelor cu rezistență crescută depinzând de concentrația chimioterapicului (ex. cea pentru unele beta-lactamine, polimixine, cloramfenicol, sulfamide). Este necesar un număr mic de mutații, deci un interval relativ scurt de timp, până la instalarea rezistenței în cazul unor cefalosporine, a tetraciclinelor sau aminoglicozidelor.

▪ *Prin plasmide* – elemente genetice extracromozomiale constituite din ADN și localizate în citoplasmă. Ele pot conține fie factor R-determinant al rezistenței, fie numai factor RTF de transfer al rezistenței, fie ambele categorii de factori. Transmiterea plasmidică se poate face prin: *conjugare* – prin intermediul bacteriofagilor; *transformare* – transfer direct de ADN sau *transpoziție* – transfer interplasmidic. Rezistența plasmidică a fost descrisă pentru peniciline, cefalosporine, eritromicină, lincomicină, aminoglicozide, tetracicline, cloramfenicol, sulfamide și trimetoprim. Ea poate avea caracter încrucișat față de chimioterapice neînrudite chimic – (*multirezistență*).

▪ *Principalele mecanisme biochimice prin care se dezvoltă rezistenta bacteriana la antibiotice sunt urmatoarele:*

▪ *Prin inactivarea antibioticului de către enzime produse de bacteriile rezistente* – ex. penicilinele și cefalosporinele sunt inactivate de beta-lactamaze mediate plasmidic pentru stafilococi sau cromozomial pentru bacilii gram-negativi.

▪ *Modificarea permeabilității și transportului membranar al antibioticului* la nivelul celulei bacteriene cu împiedicarea consecutivă a distribuției acestuia la locul acțiunii. Așa s-ar instala rezistența unor tulpini de gonococ la penicilină, cloramfenicol, tetraciclină, streptomicină.

▪ *Alterarea locului unde acționează chimioterapicele* – ex., în cazul streptomicinei, schimbarea structurii receptorului pentru antibiotic de la nivelul subunității ribozomale 30S.

▪ *Pompe de eflux.*

▪ *Modificarea sensibilității enzimelor bacteriene la antibiotic.*

Apariția rezistenței bacteriene face ca tratamentul să nu mai poată fi continuat și este una din cauzele frecvente generatoare de infecții intraspitalicești.

Scăderea riscului apariției rezistenței bacteriene se poate face prin:

• prescrierea antibioticelor și chimioterapicelor numai cu indicații precise;

• alegerea, în măsura posibilului, a antibioticului și chimioterapicului pe baza antibiogramei;

• evitarea utilizării chimioterapicelor antimicrobiene la care rezistența se instalează și se dezvoltă rapid;

• realizarea unor doze de atac eficiente la nivelul focarului infecţios;

• asigurarea unor doze de întreţinere suficiente pentru menţinerea unor concentraţii eficace în plasmă şi în focarul infecţios;

• administrarea antibioticelor şi chimioterapicelor la intervale de timp corespunzătoare caracteristicilor farmacocinetice ale fiecărui medicament;

• asigurarea unei durate suficiente a tratamentului;

• potenţarea, atunci când este posibil, a efectului antibioticelor şi chimioterapicelor prin asocierea între ele sau cu alte medicamente.

Problema apariţiei rezistenţei bacteriene este astăzi de mare importanţă şi în practica stomatologică. Se apreciază, că 10-41% din streptococii orali au devenit rezistenţi la penicilina G, iar 5-17% dintre aceştia sunt rezistenţi şi la amoxicilină. De asemenea, unii streptococi orali sunt rezistenţi şi la macrolide, în principal la eritromicină. S-a semnalat apariţia bacteriilor orale cu rezistenţă multiplă: tulpini de pneumococi, haemofili, neisseria, stafilococ etc.

Utilizarea clinică a chimioterapicelor trebuie făcută cu multă atenţie ţinând cont de natura infecţiei, specificul bolnavului şi riscurile posibilelor reacţii secundare. Alegerea raţională a chimioterapicului se face pe baza antibiogramei, dar există şi urgenţe când tratamentul trebuie început imediat, situaţie în care sunt de preferat chimioterapicele cu spectru larg de acţiune. Răspunsul la tratament trebuie evaluat atât clinic cât şi bacteriologic.

În ceea ce priveşte utilizarea chimioterapicelor antimicrobiene, în *practica stomatologică* trebuie de menţionat, că în cavitatea bucală există o microfloră abundentă şi caracteristică, care coexistă de obicei în armonie cu gazda.

Componentele acestei flore pot deveni patogen oportuniste când habitatul lor este tulburat (prin tratament cu antibiotice, ingestie de carbohidraţi în exces, modificarea integrităţii sistemelor de apărare ale gazdei), când se găsesc în zone ce nu le sunt în mod normal accesibile (după extracţii dentare sau alte traume) sau când pătrund în fluxul sanguin şi sunt transportate la alte organe.

La majoritatea indivizilor se produce la un moment dat un dezechilibru în flora bacteriană bucală. Cauzele cele mai frecvente sunt cariile dentare şi bolile parodontale.

Cavitatea bucală, ca habitat pentru microorganisme, are patru caracteristici ce o deosebesc de alte organe şi anume: *dinţii*, *suprafeţele mucoase specializate*, *saliva* şi *lichidul cervicular*.

Dinţii sunt structuri dure, care nu se descuamează şi permit astfel acumularea unui număr imens de microorganisme, mai ales, bacterii şi produsele lor extracelulare. Această acumulare formează *placa bacteriană*.

Suprafeţele mucoase specializate sunt reprezentate prin *papilele gustative*, care permit acumularea microorganismelor şi *mucoasa linguală*, care are un potenţial redox scăzut, permiţând astfel dezvoltarea îndeosebi a bacteriilor gram-negative anaerobe, implicate în etiologia bolii parodontale.

Saliva şi *lichidul cervicular* pot elimina mecanic, prin spălare, microorganismele slab ataşate. Ele conţin factori antimicrobieni, dar şi substanţe nutritive pentru microorganisme.

Microflora bucală mai este influențată și de alimente (excesul de carbohidrați duce la scăderea pH-ului local cu creșterea consecutivă a numărului de microorganisme cariogene) ca și de factorii antimicrobieni exogeni (antibiotice administrate oral, substanțe antiseptice conținute în pastele de dinți, apele de gură etc.).

Precum flora bacteriană bucală face parte din mecanismele de apărare ale organismului, folosirea inadecvată a chimioterapicelor antimicrobiene duce la distrugerea integrității acesteia.

În *medicina dentară* antibioticele se utilizează pentru tratamentul *infecțiilor acute* (parodontită apicală acută, abces apical acut, pericoronită acută, gingivită ulcerativă acută, abces parodontal lateral, infecții acute ale fasciilor) asociate tratamentului mecanic și chirurgical; *infecțiilor cronice* (boală parodontală cronică, periodontite refractare, parodontită rapid progresivă, lues bucal, TBC bucal); *profilactic* (pentru prevenirea endocarditei bacteriene la pacienții cu risc supuși unor manevre stomatologice, la cei cu traumatisme craniofaciale, în intervenții chirurgicale majore, în orice intervenție stomatologică la bolnavii imunodeprimați sau după radioterapie mandibulară).

Chimioterapicele antimicrobiene determină relativ frecvent *reacții adverse*, ceea ce, alături de larga lor utilizare, face ca medicamentele de acest tip să fie o cauză importantă de patologie iatrogenă.

Reacțiile toxice se datoresc faptului că unele chimioterapice sau metaboliți ai acestora au, în condiții de supradozare relativă sau absolută, potențial toxic special pentru anumite țesuturi sau organe. Astfel, streptomicina și aminoglicozidele în general au *toxicitate pentru nervul vestibulo-cohlear*, gentamicina și kanamicina sunt și nefrotoxice; eritromicină (în special sub formă de estolat) și tetraciclinele sunt *hepatotoxice*; cloramfenicolul are *toxicitate marcată față de măduva hematopoietică* etc. Cunoașterea toxicității antibioticelor și chimioterapicelor este necesară pentru evitarea prescrierii lor la bolnavii ce prezintă afecțiuni în sfera de toxicitate a medicamentelor respective, ca și pentru evitarea asocierii a două sau mai multor chimioterapice cu același tropism toxic.

Reacțiile alergice induse de chimioterapicele antimicrobiene sunt numeroase, reprezentând după diverse statistici până la 10-20% din totalul reacțiilor alergice medicamentoase. Posibile pentru toate chimioterapicele, ele sunt îndeosebi frecvente pentru peniciline și clindamicină și relativ frecvente pentru streptomicina, cefalosporine, sulfamide, acid nalidixic, unele chimioterapice antituberculoase. Aplicarea locală a acestor medicamente favorizează reacțiile de tip alergic. Manifestarea clinică a reacțiilor alergice induse de chimioterapicele antimicrobiene poate îmbrăca oricare din cele patru tipuri clasice de reacții alergice.

Reacțiile adverse de natură bacteriologică sau biologică se pot manifesta prin:

- *selectarea germenilor rezistenți* cu agravarea tabloului clinic precum și cu posibilitatea unor suprainfecții endogene (cu bacterii rezistente, inițial nepatogene, de la nivelul intestinului, pielii, mucoaselor) sau exogene;
- apariția *fenomenelor de disbacterioză*, îndeosebi, după administrarea orală a chimioterapicelor antibacteriene;
- *bacterioliză masivă*, în cazul unor germeni producători de endotoxine, cu

eliberarea acestora şi înrăutăţirea tabloului clinic, uneori stare de şoc-colaps. Acest ultim tip de reacţie, denumită *reacţia Herxheimer*, poate apărea în cursul tratamentului cu penicilină al luesului sau al tratamentului cu cloramfenicol al febrei tifoide. Folosirea unor doze mici la începutul tratamentului, poate preveni apariţia acestui tip de reacţie.

Riscul apariţiei reacţiilor adverse este mai mare la bătrâni, diabetici, în prezenţa unor afecţiuni cronice. Folosirea chimioterapicelor antimicrobiene *în timpul sarcinii* impune prudenţă deoarece pot fi toxice pentru mamă şi teratogene pentru făt. Astfel, tetraciclinele sunt contraindicate în timpul sarcinii şi la nou-născut deoarece pot fi hepatotoxice pentru mamă, iar la copil pot interfera creşterea oaselor şi pot produce colorarea dinţilor. Streptomicina are efect ototoxic asupra fătului, cloramfenicolul poate afecta măduva hematogenă a mamei şi poate produce la nou-născut „sindromul cenuşiu". Sulfamidele trebuie evitate în primul trimestru al sarcinii, deoarece sunt potenţial teratogene.

În afara reacţiilor adverse generale prezentate, chimioterapicele antimicrobiene pot produce şi numeroase *reacţii adverse localizate la nivelul cavităţii bucale*. Trebuie reţinute: *discromiile dentare* induse de tetracicline (tetraciclina clasică influenţează asupra dinţilor în dezvoltare şi minociclina - la adult); *candidoză bucală*, indusă îndeosebi de antibioticele cu spectru larg; *eritem multiform* (*Sindrom Stevens-Johnson*) produs uneori de clindamicină, peniciline, tetracicline, sulfamide; *angioedem* indus uneori de peniciline; *pigmentarea mucoasei bucale* de către minociclină; *reacţii lichenoide* după streptomicină sau tetraciclină; *reacţii lupoide* induse de peniciline, streptomicină, tetracicline, sulfamide, izoniazidă; *tumefierea glandelor salivare* după sulfamide sau nitrofurantoină; *tulburări de gust* după lincomicină, nitrofurantoină, metronidazol, griseofulvină; *parestezii trigeminale* după streptomicină, nitrofurantoină, acid nalidixic; *reacţii pemfigoide* după rifampicină.

În utilizarea clinică, atunci când este necesară antibioterapia, este de preferat *monoterapia*, adică utilizarea ţintită a unui singur antibiotic cu spectru cât mai îngust, dar care să cuprindă în spectrul lui de activitate microorganismul considerat sau dovedit responsabil de infecţia în cauză. Se ia, totodată, în consideraţie ca antibioticul să difuzeze şi să realizeze concentraţii active în focarul infecţios, să aibă toxicitate redusă şi toleranţă cât mai bună. În situaţii speciale sunt permise însă şi *asocieri de antibiotice*. Acestea sunt indicate pentru:

- realizarea unui tratament iniţial, cu spectrul larg de acţiune, în infecţii acute severe, până la izolarea agentului patogen;
- tratamentul infecţiilor severe cu etiologie mixtă;
- obţinerea unui efect bactericid pentru sterilizarea focarelor greu accesibile şi împiedicarea selectării de germeni rezistenţi;
- vindecarea şi sterilizarea în boli transmisibile grave sau cronice, sau cu potenţial de cronicizare;
- prevenirea candidozelor postantibiotice;
- profilaxia infecţiilor la bolnavi cu factori de risc sau imunodeprimaţi.

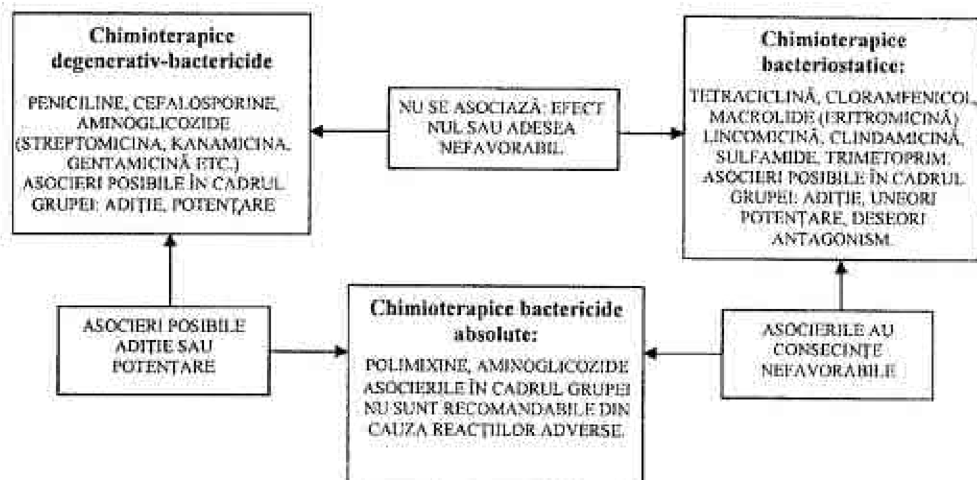


Fig. 21. *Posibilități de asociere a unor chimioterapice antibacteriene* (după Otten H., citat de V. Stroescu, 1998)

Asocierea antibioticelor se poate face cu respectarea următoarelor reguli (fig. 21):

□ Se pot asocia între ele două antibiotice bactericide, dacă se realizează un efect sinergic bactericid. Astfel, este clasică și dovedită sinergia efectului bactericid al asocierii ***beta-lactamină*** (activă în perioada de multiplicare celulară) ***cu aminoglicozid*** (activ pe toată durata ciclului celular). Nu se pot asocia însă mai multe aminoglicozide sau mai multe polipeptide datorită toxicității asemănătoare care se poate suma.

□ Nu trebuie folosite asocieri antagoniste. Astfel, nu trebuie asociate beta-lactamine (bactericide) cu antibiotice cu spectru larg, tetraciclină sau cloramfenicol, care prin efectul lor bacteriostatic stopează multiplicarea germenilor, anulând acțiunea bactericidă a beta-lactaminelor. Acțiunea aminoglicozidelor (realizată pe toată durata ciclului celular, deci și în perioada de latență) nu este afectată, însă, de efectul bacteriostatic al antibioticelor cu spectru larg.

□ Nu trebuie asociate două antibiotice cu spectru larg, întrucât nu rezultă nici un beneficiu, în schimb crește marcat riscul apariției unor disbacterioze grave, cu Candida sau cu stafilococ penicilinazo-secretor.

Există și asocieri de antibiotice omologate terapeutic, antibioticele asociate fiind introduse în aceeași formă farmaceutică, de ex. Augmentin[R] (amoxicilină + acid clavulanic), Cotrimoxazol[R] (trimetropim + sulfametoxazol) etc.

17.1. Antibioticele beta-lactamice

Antibioticele beta-lactamice cuprind penicilinele, cefalosporinele, penemii, carbapenemii, carbacefemii și monobactamii, antibiotice care *inhibă biosinteza peretelui bacterian* interferând diferite etape ale formării unui polimer glicopeptidic din structura acestuia. Consecutiv, microorganismele al căror mediu intracelular este intens hiperton, nu mai pot face față variațiilor de osmolaritate ale mediului ambiant, rezultând liza și moartea celulară. Antibioticele care acționează asupra peretelui

celulei bacteriene sunt active numai în timpul diviziunii, atunci când se formează porţiuni noi de perete, acţiunea lor fiind *degenerativ-bactericidă*.

17.1.1. Penicilinele

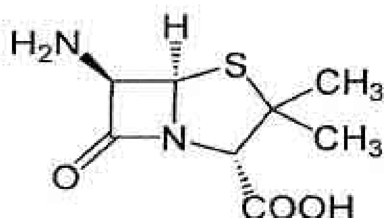
Penicilinele au ca structură de bază nucleul 6-aminopenicilanic (beta-lactamic), la care sunt legaţi diverşi radicali.

Aceste antimicrobiene se leagă de un receptor, numit proteina de legare a penicilinei (PBP, *protein binding penicilline*) din membrana citoplasmatică a bacteriei, împiedicând formarea peretelui celular bacterian ca urmare a inhibării procesului de consolidare a polimerului peptidoglicanic în perioada de proliferare a microorganismelor. Unitatea structurală a peretelui bacterian este polimerul peptidoglicanic format dintr-un lanţ de unităţi N-acetilglucozamină-acid N-acetilmuramic, având ataşate perpendicular lanţuri de pentapeptidă-pentaglicină. În condiţii obişnuite se realizează o legătură transversală între glicina terminală a pentaglicinei şi D-alanină, penultimul aminoacid al lanţului pentapeptidic alăturat. Această reacţie este catalizată de o *transpeptidază membranară*. Penicilinele blochează enzima, împiedicând astfel formarea unui perete bacterian solid. Ulterior se produce şi activarea unor hidrolaze bacteriene cu proprietăţi litice. Peretele deficitar face microorganismele vulnerabile la variaţiile osmotice şi justifică acţiunea de tip bactericid.

Bacilii *gram-negativi* posedă o membrană fosfolipidică suplimentară, situată în exteriorul peretelui celular, care acţionează ca o barieră în calea pătrunderii penicilinelor clasice până la nivelul receptorilor specifici de pe membrana citoplasmică, fapt ce justifică rezistenţa acestora la aceste antibiotice.

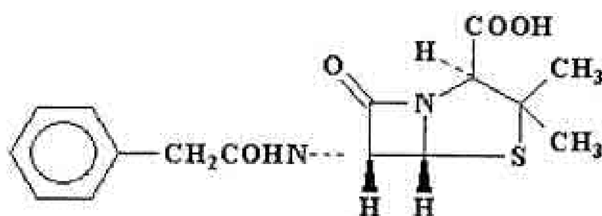
O serie de bacterii prezintă rezistenţă naturală sau pot dobândi rezistenţă la diferite peniciline, datorită însuşirii lor de a produce *beta-lactamaze* respectiv *penicilinaze*, ce pot desface legătura amidică din nucleul beta-lactamic, inactivând antibioticul. Beta-lactamazele pot fi, însă, parţial inhibate de compuşi de tipul *acidului clavulanic* sau *sulbactamului*, substanţe care consecutiv vor împiedica desfacerea nucleului beta-lactamic. Ca urmare, în mediul izotonic, bacteriile încorporează lichid din mediul extracelular şi se dezintegrează.

Reprezentantul principal al penicilinelor este penicilina G sau benzilpenicilina, penicilină naturală produsă de *Penicilium notatum* şi *Penicilium chrysogenum*, primul antibiotic folosit terapeutic. Actualmente există peniciline obţinute prin semisinteză (fig. 22).



Acid 6-aminopenicilanic

Penicillin G
$C_{16}H_{18}N_4O_4S$



Penicilina G

Fig. 22. *Structura chimică a acidului 6-aminopenicilanic și a penicilinei G*

CLASIFICAREA PENICILINELOR

1. Peniciline naturale:

a. Cu durată scurtă de acțiune: benzilpenicilină - sărurile de sodiu și potasiu (Penicilina G), fenoximetilpenicilina
b. Cu durată medie de acțiune: procainbenzilpenicilină
c. Cu durată lungă de acțiune: benzatinbenzilpenicilina

2. Peniciline de semisinteză

1. Antistafilococice: meticilina, oxacilina, flucloxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina.
2. Antipseudomonas aeruginosa: carbenicilina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina, piperacilina.
3. Cu spectru larg: ampicilina, amoxicilina, bacampicilina, pivampicilina, metampicilina.
4. Antienterobacteriacee: mecilinamul.

În funcție de spectrul activității antibacteriene penicilinele se clasifică în:

1. penicilinele cu spectru îngust, care includ coci gram-pozitivi și gram-negativi (*streptococ, pneumococ, gonococ, meningococ*) și bacili gram-pozitivi aerobi și anaerobi (*difteric, tetanic, cărbunos, spirochete, actinomicete*): *benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina, benzatinbenzilpenicilina, procainpenicilina*;

2. penicilinele rezistente la penicilinază (beta-lactamază) sau antistafilococice, care au aceleași spectru antimicrobian cu cele nominalizate, la care se adaugă stafilococii secretori de beta-lactamază: *meticilina, oxacilina, flucloxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina*;

3. penicilinele cu spectru larg sau aminopenicilinele - au spectrul penicilinei G, la care se adaugă o serie de bacili gram-negativi nesecretori de penicilinază (*H. influenzae*, unele tulpini de *E. coli, Enterobacter, Salmonella, Shigella*): *ampicilina, amoxicilina, bacampicilina, pivampicilina, metampicilina*;

4. penicilinele antipseudomonas - au spectru larg al aminopenicilinelor, la care se adaugă o serie de bacili gram-negativi sau enterobacteriacee (*H. influenzae, E. coli, Enterobacter, Salmonella, Shigella, Pseudomonas, Peptococcus, Peptostreptococcus, Proteus mirabilis*): *carbenicilina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina, piperacilina.*

5. penicilinele cu spectru îngust, active față de Enterobacteriaceae: *mecilinamul.*

Farmacocinetic, penicilinele au următoarele caracteristici generale:

• Disponibilitatea pentru absorbţie după administrarea orală variază după cum moleculele sunt rezistente sau nu la acţiunea acidului clorhidric gastric. Există astfel, peniciline acidorezistente, active în administrare orală (**fenoximetilpenicilina, oxacilina, amoxicilina**) şi peniciline active numai în administrarea parenterală. Penicilinele active oral se absorb în special în duoden, dar absorbţia intestinală este în general incompletă. Întrucât în tubul digestiv penicilinele sunt reţinute în parte pe proteinele alimentare, disponibilitatea după administrare orală este mai mare în cazul administrării pe stomacul gol.

• Penicilinele se leagă în proporţie variabilă de proteinele plasmatice: oxacilina şi cloxacilina mai mult, benzilpenicilina şi ampicilina mai puţin.

• Penicilinele se distribuie atât în compartimentul extracelular (lichid pleural, peritoneal, pericardic, sinovial şi mai puţin în LCR), cât şi în majoritatea ţesuturilor. Prin seroasele inflamate penicilinele pătrund mai bine, realizând niveluri terapeutice.

• Majoritatea penicilinelor se elimină nemodificate, în principal renal, prin secreţie tubulară şi în mică măsură prin bilă. *Probenecidul* inhibă prin mecanism competitiv secreţia tubulară a penicilinelor, menţinând perioade mai lungi concentraţii ridicate de antibiotic în organism.

Penicilinele au toxicitate mică, principalele *reacţii adverse* fiind cele de natură alergică, ce apar la 1-10% din persoanele tratate. Antigenitatea penicilinelor se datorează îndeosebi unui metabolit, *peniciloilamida*, care acţionează ca haptenă, cuplându-se cu unele proteine, producând sensibilizarea organismului.

Alergia penicilinică poate îmbrăca manifestări clinice variate: cutanate (urticarie, eritem, rash, erupţii purpurice), reacţii tip „boala serului" şi mai rar nefrită interstiţială şi chiar şoc anafilactic. Alergia produsă de peniciline are caracter încrucişat între diversele medicamente aparţinând acestei clase. Nu există încă teste diagnostice sigure, de largă utilizare şi lipsite de risc pentru stabilirea hipersensibilităţii la peniciline. Terenul alergic, boala astmatică, dozele mari şi tratamentul prelungit, cresc riscul reacţiilor adverse de tip alergic.

Penicilinele mai pot produce: convulsii, reacţie de tip Herxheimer, efecte iritante locale (în administrare parenterală), fenomene de dismicrobism (penicilinele cu spectru larg).

PENICILINELE CU SPECTRU ANTIMICROBIAN ÎNGUST

▪ ***Benzilpenicilina sau penicilina G***, primul antibiotic introdus în terapeutică, este o penicilină naturală obţinută actualmente din culturile de *Penicillium Chrysogenum*.

Spectrul de activitate relativ îngust cuprinde: coci gram-pozitivi, coci gram-negativi, bacili gram-pozitivi, spirochete şi actinomicete. Este antibioticul de elecţie în infecţiile provocate de pneumococi, meningococi, streptococi aerobi şi anaerobi, gonococi, ca şi în tratamentul sifilisului, actinomicozei, antraxului, anginei Vincent. De asemenea, poate fi utilă în infecţii bucale cu manifestări sistemice sau când persoana nu poate înghiţi. În stomatologie se foloseşte în periodontita apicală acută, abces apical acut, pericoronita acută, actinomicoză. Majoritatea tulpinilor de stafilo-

coc auriu secretoare de pelicilinază ca şi unele tulpini de *Stafilococ epidermidis* sunt rezistente. În timp au devenit rezistente, prin selecţionarea unor mutanţi penicilinazo-secretori, unele tulpini de: gonococ, pneumococ, bacil difteric şi bacil cărbunos.

Benzilpenicilina se dozează în *unităţi internaţionale*. O unitate internaţională corespunde activităţii a 0,6 micrograme substanţă standard internaţional, ce împiedică dezvoltarea tulpinii Oxford de Stafilococ auriu cultivat în 50 ml bulion sau produce o zonă de inhibiţie de 24 mm a culturii pe geloză. Un milion de U.I. (o megaunitate) corespunde la 600 mg benzilpenicilina sodică sau potasică.

Benzilpenicilina se foloseşte sub formă de *sare sodică* sau *potasică*, livrată în flacoane, conţinând pulbere ce se dizolvă în soluţie izotonică, în momentul utilizării. Se administrează intramuscular sau intravenos, doza curentă fiind de 2-5 milioane/zi, fracţionat la 2-12 ore. În cazuri grave (ex. endocardita bacteriană severă), dozele pot atinge câteva zeci de milioane U.I. administrabile în perfuzie intravenoasă.

Benzilpenicilina este *indicată* în infecţii grave cu germeni sensibili: actinomicoză, antrax, gangrenă gazoasă, tetanos, infecţii cu Listeria, difterie, infecţie streptococică, meningococică, pneumococică, lues. În asociaţie cu streptomicina se foloseşte profilactic la bolnavii cu valvulopatii, cărora li se efectuează extracţii dentare sau alte manevre stomatologice sângerânde.

Doza uzuală este de 1.000.000 U.I.- 2.000.000 U.I. la interval de 6 ore, administrate i.m.

În meningita meningococică se administrează i.v., în perfuzie lentă în mod uzual. câte 20-40 milioane U.I., fracţionat la intervale de 4 ore.

Benzilpenicilina poate produce *reacţii adverse* comune penicilinelor, îndeosebi reacţii alergice.

▪ ***Benzatinbenzilpenicilina (Moldamin®) şi procainpenicilina G (Efitard®)*** sunt preparate tip retard. Sunt substanţe greu solubile administrat exclusiv intramuscular sub formă de suspensie apoasă, din care se eliberează lent benzilpenicilina, asigurându-se concentraţii serice şi tisulare joase, dar active perioade prelungite, în funcţie de preparat şi doză.

Benzatinbenzilpenicilina, sarea benzilpenicilinei cu dibenzenetilen-diamina, se administrează intramuscular profund sub formă de suspensie, preparată cu apă purificată, în doză de 600.000-1.200.000 U.I./zi. Se foloseşte în *doză unică* în faringita streptococică şi scarlatină şi în *administrare repetată*, la 7-10 zile, pentru profilaxia infecţiei streptococice la bolnavii cu reumatism poliarticular acut, timp îndelungat (circa 5 ani). Doze mari, 2.400.000 U.I. la interval de 4-5 zile se folosesc în tratamentul luesului. Reacţiile adverse sunt rare şi, îndeosebi, de tip alergic.

Procainpenicilina are, de asemenea, acţiune prelungită, cca. 12-16 ore după administrarea intramusculară a 600.000 – 1.200.000 U.I. Se poate folosi în tratamentul infecţiilor uşoare-medii, cu germeni sensibili. Datorită asocierii procainei, acest preparat prezintă un risc alergizant crescut.

Procainbenzilpenicilina (Efitard®) – se indică în infecţii streptococice (faringită şi angină streptococice, scarlatina), *i.m.*, în doză de 600.000 U.I – 1200000 U.I. la intervale de 12 ore, timp de 7-10 zile.

În uretrita gonococică necomplicată, procainpenicilina se administrează i.m. în doză unică de 4,8 milioane U.I.

Fenoximetilpenicilina (penicilina V) și ***feneticilina sunt*** *peniciline acidorezistente* ce pot fi administrate oral. Disponibilitatea lor pentru absorbție este micșorată de alimente din cauza legării antibioticului de proteine, de aceea trebuie administrate pe stomacul gol.

Fenoximetilpenicilina, comprimate (sare potasică) sau sirop (sare a benzatinei), poate fi utilă în infecții ușoare cu germeni sensibili (faringite, otite, sinuzite, infecții bucale cu fuzospirili) câte 800.000 U.I. la 6 ore timp de 10 zile sau profilactic, la copiii expuși infecțiilor streptococice, câte 200.000 U.I. la 12 ore.

Fenoximetilpenicilina este indicată în *infecții stomatologice* obișnuite cauzate de coci gram-pozitivi și germeni anaerobi (reprezintă antibioticul oral cel mai utilizat în stomatologie), unde se administrează, în doză de 1.000.000 U.I., la interval de 4-6 ore.

Ca efecte adverse, pot să provoace sensibilizare alergică (până la șoc anafilactic), convulsii, anemie hemolitică, reacția Jarisch-Herxheimer (febră, mialgii, rigiditate prin liză masivă a treponemelor în sifilis), durere la locul administrării, necroză musculară, tromboflebită (în cazul administrării injectabile intravenoase).

PENICILINELE ANTISTAFILOCOCICE

Penicilinele antistafilococice sunt penicilinele semisintetice rezistente la acțiunea penicilinazei secretate de stafilococi. Sunt active, de asemenea, față de germenii sensibili la benzilpenicilina.

Sunt peniciline antistafilococice: meticilina (primul antibiotic de acest tip, astăzi părăsit datorită nefrotoxicității sale), oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina și nafcilina. Oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina și flucloxacilina sunt izoxazolil-peniciline antistafilococice cu potență și toleranță relativ mare.

Sunt indicate în infecții stafilococice cu diverse localizări.

Oxacilina se administrează oral, în doză de 0,25-0,5 g la intervale de 4-6 ore, sau i.m., sau i.v. 0,5-1g la intervale de 4-6 ore (până la maxim 12 g/zi).

Cloxacilina și dicloxacilina se administrează oral, în doză de 0,25-0,5 g la 6 ore.

Nafcilina este activă și față de pneumococ, iar în doze mari și față de enterococ. Se administrează intramuscular 0,5 g la 4-6 ore. Pe lângă reacțiile adverse comune penicilinelor, produce relativ frecvent leucopenie.

Penicilinele cu spectru larg sunt peniciline semisintetice, acidorezistente, cu spectru de activitate similar celui al benzilpenicilinei la care se adaugă eficacitate față de *Haemophillus influenzae, Streptococcus viridans, Listeria* și parțial *Enterobacteriacee.*

Principalii reprezentanți sunt ampicilina și derivații acesteia (pivampicilina, bacampicilina, talampicilina, hetacilina) și amoxicilina.

Ampicilina are spectru de activitate larg, dar este inactivată de stafilococii penicilinazosecretori. Este rezistentă în mediul acid, absorbția intestinală fiind relativ bună. Se leagă în parte de proteinele plasmatice, difuzează bine în țesuturi și se elimină, în bună parte, în special prin urină și parțial prin bilă, realizând la aceste nivele concentrații superioare celor sanguine, deci, concentrații active.

Ampicilina se indică în sinuzite, otite, faringite, acutizări ale bronşitei cronice cu H. influenzae, pneumococ, streptococ piogen, în uretrite gonococice, infecţii biliare, infecţii urinare cu E. coli, salmoneloză, listerioză, oral sau i.m., sau i.v., în doză de 0,5-1g la 6 ore.

Este indicată în infecţiile cu Haemophilus influentzae (meningite, osteomielite), infecţii urinare sau/şi biliare acute sau cronice cu germeni sensibili. Dozele uzuale sunt de 2-4 g/zi oral (50-100mg/kg/zi la omul adult), fracţionat la 6 ore în infecţiile uşoare-medii şi de 4-8 g/zi în infecţiile severe, administrată fracţionat la 4-6 ore. Produce rezistenţă încrucişată cu alte peniciline şi uneori cu cefalosporinele.

În meningite se administrează injectabil i.v. în doze mari, de 300 mg/kg corp/zi, fracţionat la 4-6 ore.

Toxicitatea este redusă, reacţiile alergice sunt mai frecvente, dar mai uşoare decât cele produse de benzilpenicilina. Produce însă relativ frecvent manifestări digestive (inapetenţă, greaţă, vărsături) prin acţiune directă sau prin perturbarea echilibrului bacterian intestinal.

În stomatologie ampicilina se indică în bolile infectoinflamatorii produse de flora mixtă, la bolnavii cu afecţiuni pioinflamatorii în regiunea maxilofacială, bolile inflamatorii ale parodontului, în practica endodontică.

Amoxicilina, hetacilina, pivampicilina, talampicilina şi bacampicilina sunt esteri ai ampicilinei care acţionează prin desfacerea antibioticului în organism, realizează concentraţii serice mari, deoarece se absorb mai bine după administrarea orală.

Amoxicilina are biodisponibilitate mai bună decât ampicilina, care nu este influenţată de ingestia de alimente.

Se administrează oral, câte 0,5-1g la 8 ore, în infecţii acute ale căilor respiratoriii superioare, bronşite, bronhopneumonii, infecţii ale ţesuturilor moi, infecţii urinare.

În **stomatologie** amoxicilina se foloseşte în tratamentul abcesului parodontal acut însoţit de manifestări sistemice. Se administrează iniţial 1g, ca tratament de atac, apoi 0,5 g de 3 ori/zi, timp de 5 zile. Amoxicilina (250 mg) asociată cu metronidazolul (250 mg), este eficace în periodontita juvenilă şi periodontita refractară pentru eradicarea Porfyromonas gingivalis şi Actinobacilus actinomicete comitans.

Acidul clavulanic, sulbactamul şi tazobactamul sunt inhibitori de betalactamaze, dar cu acţiune inhibitoare marcată asupra beta-lactamazelor secretate de stafilococi şi germeni gram-negativi. În concentraţii mari aceste antibiotice inhibă şi cefalosporinazele. Asociate amoxicilinei, aceste antibiotice, datorită protejării faţă de inactivarea prin penicilinaze, fac ca amoxicilina să devină eficace faţă de tulpini obişnuit rezistente ca: H. influenzae, B. catarrhalis, stafilococi şi unii streptococi rezistenţi. Asociaţia amoxicilină-clavulanat, sub forma preparatului comercial Augmentin[R], este utilă, îndeosebi, în otite medii, sinuzite, infecţii respiratorii, infecţii uşoare-medii ale pielii şi ţesuturilor moi. Augmentinul este folosit în stomatologie în tratamentul infecţiilor dentare şi profilaxia lor, complicaţiile infecţioase periimplantare, periodontitelor acute şi cronice, abceselor dentoalveolare şi altor procese infectopurulente în regiunea maxilofacială. Este mai eficientă decât benzilpenicilina sau amoxicilina.

Asocierea **ampicilină-sulbactam** (Unasyn[R], Ampisid[R]) are, de asemenea, spectru de activitate lărgit, datorită protejării ampicilinei faţă de penicilinaze, prin acţiune puternic inhibitoare caracteristică sulbactamului. Preparatul oral SultamicilinaR este un ester dublu al ampicilinei cu sulbactamul, iar preparatul injectabil asociază ampicilina cu sulbactamul sub formă de săruri sodice. Sultamicilina este utilă în infecţii ale pielii şi ţesuturilor moi. Este eficace în tratamentul infecţiilor spaţiilor latero- şi retrofaringiene apărute drept complicaţie a infecţiilor odontogene, îndeosebi, la persoanele imunocompromise.

În asociere cu acidul clavulanic (alt inhibitor de beta-lactamază) devine activă pe Klebsiella şi alte bacterii secretoare de penicilinază.

Asocierea amoxicilină-acid clavulanic se administrează oral, câte 0,175-0,625-1g la 12 ore sau i.m., sau i.v. 1,2 g la interval de 8-12 ore.

În asociere cu sulbactamul (inhibitor de beta-lactamază), devine activă şi asupra germenilor secretori de beta-lactamază (stafilococi, H. influenzae, Bacterroides, Klebsiella, gonococi).

Asocierea ampicilină-sulbactam poate fi administrată oral, câte 375 mg (o capsulă) la interval de 8-12 ore sau i.m., sau i.v. câte 1,5 g la interval de 8-12 ore.

PENICILINELE ANTIPSEUDOMONAS

Această categorie de peniciline cuprinde 2 grupe chimice: ***carboxipeniciline*** **(carbenicilina** şi **ticarcilina)** şi ***ureidopeniciline*** **(mezlocilina, azlocilina** şi **piperacilina).**

Spectru de activitate cuprinde coci gram-pozitivi, o parte din bacilii gram-negativi ca şi majoritatea tulpinilor de Pseudomonas aeruginosa (piocianic).

Acţiunea antibacteriană a carbenicilinei este sinergică cu cea a aminoglicozidelor, asocierea lor fiind uneori utilă clinic. Carbenicilina, ticarcilina şi substanţele înrudite nu sunt active în administrarea orală. Absorbţia este bună după administrarea intramusculară, concentraţiile serice normale fiind atinse la circa 60 de minute de la injectare. Se concentrează în bilă, penetrează bariera hematoencefalică (BHE), realizând concentraţii active în LCR. Se elimină renal, circa 82% din doza administrată. Carbenicilina se foloseşte sub formă de sare sodică, diluată extempore, injectată i.m., sau administrată i.v. în perfuzie, doze de 20-40 g/zi fracţionate în 3-4 prize, în infecţiile sistemice grave cu Pseudomonas (infecţii respiratorii, urinare, osoase, cutanate, arsuri infectate) şi în infecţiile mixte cu anaerobi.

Reacţiile adverse sunt comune cu ale penicilinelor. În doze mari, carbenicilina şi ticarcilina au acţiune antiagregantă plachetară, putând provoca accidente hemoragice, îndeosebi, la bolnavii cu insuficienţă renală.

Carindacilina şi carfecilina sunt esteri ai carbenicilinei. Se absorb bine digestiv şi sunt repede hidrolizaţi în organism, eliberând carbenicilina.

Mezlocilina, piperacilina şi azlocilina sunt ureidopeniciline cu proprietăţi asemănătoare carbenicilinei, dar cu potenţă mai mare.

Asociaţia piperacilină-tazobactam (TazocinR) creşte eficacitatea piperacilinei faţa de Pseudomonas şi bacilii gram-negativi, tazobactamul fiind un inhibitor puternic al penicilinazelor.

Carbenicilina este indicată în infecţii severe cu Pseudomonas sau E. coli şi alte enterobacteriacee (politraumatisme, arsuri infectate, imunodeprimare, septicemii, meningite, abcese cerebrale, infecţii genitale, urinare şi respiratorii grave etc.) în administrare i.v. 100-600 mg/kg corp/zi, fracţionat la 4-6 ore (20-30 g/zi).

Piperacilina indicată de elecţie în infecţiile cu P. aeruginosa; este foarte activă asupra Klebsiella, Bacteroides, Enterobacter, E. coli, Proteus.

În infecţiile urinare necomplicate, se administrează i.m. sau i.v., în doză de 1,5-2 g la interval de 6 ore, în timp ce în infecţii severe abdominale şi ginecologice, se administrează i.v., în doză de 3-4 g, la interval de 6 ore.

Deoarece apare foarte rapid rezistenţă la piperacilina, se recomandă asocierea cu un inhibitor de beta-lactamază (tazobactam), care se administrează i.m. sau i.v. câte 2,25-4,5 g la interval de 6-8 ore.

Ticarcilina este o penicilină cu spectru larg activă asupra Pseudomonas aeruginosa. Se administrează doar injectabil, i.m. sau i.v., în doză de 1-3 g la interval de 4-6 ore.

În asociere cu acidul clavulanic, ticarcilina are spectrul antimicrobian al asocierii amoxicilină-acid clavulanic, la care se adaugă enterococul şi Pseudomonas. Se administrează i.m. sau i.v., în doză de 3,2 g, la interval de 8-12 ore.

PENICILINELE ACTIVE ÎNDEOSEBI FAŢĂ DE ENTEROBACTERIACEE

Această categorie de peniciline este reprezentată de: mecilinam, pivmecilinam şi temocilină, antibiotice cu spectru antibacterian îngust ce cuprinde îndeosebi germeni gram-negativi, mai ales, enterobacteriacee: E. coli, Enterobacter, Klebsiella, Salmonella, Shigella. Acţionează sinergic cu alte antibiotice beta-lactamice.

La concentraţii obişnuite efectul este bacteriostatic, dar la concentraţii mari (realizate în urină), sunt bactericide. Inhibă sinteza peretelui bacterian într-un stadiu mai precoce decât penicilinele clasice. Reacţiile adverse sunt comune cu ale altor peniciline, inclusiv riscul manifestărilor anafilactice.

17.1.2. Cefalosporinele

Cefalosporinele sau cefemele sunt antibiotice beta-lactamice având ca nucleu de bază acidul 7-aminocefalosporanic (fig. 23).

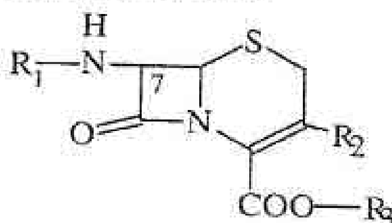


Fig. 23. *Structura chimică a acidului 7-aminocefalosporanic*

Sunt antibiotice ce provin din mucegaiul din genul Cephalosporium. Toate cefalosporinele care se utilizează actualmente sunt de semisinteză.

Cefalosporinele au acţiune bactericidă, ca urmare a acţiunii pe proteine receptoare specifice – PBP3 de la suprafaţa celulei bacteriene, cu împiedicarea formării

punților transversale la nivelul polimerului peptoglicanic din structura peretelui bacterian și activarea autolizinelor acestuia.

Cefalosporinele se clasifică, în funcție de particularitățile microbiologice și clinice, în 4 categorii (generații) (tab. 69).

Generația I-a: posedă activitate antimicrobiană asupra cocilor gram-pozitivi, inclusiv stafilococii secretori de beta-lactamază, cocilor gram-negativi și asupra unora dintre bacilii gram-negativi (Klebsiella, E. coli, Proteus mirabilis, Moraxella catarrhalis): cefalotină, cefazolină, cefalexină, cefadroxil, cefradină;

Generația a II-a: include cefalosporine active asupra germenilor gram-negativi, cu rezistență crescută la beta-lactamaze și activitate bactericidă asupra germenilor anaerobi: cefaclor, cefamandol, cefuroxim, cefoxitină, cefonicid, cefotetan;

Generația a III-a: sunt cefalosporine în general rezistente la beta-lactamaze, cu activitate mare asupra bacililor gram-negativi (enterobacteriacee), dar cu activitate mediocră asupra cocilor gram-pozitivi; se indică cu precădere în infecțiile intraspitalicești cu germeni plurirezistenți: cefoperazonă, ceftazidim, ceftibuten, ceftriaxonă, latamoxef, moxolactam;

Generația a IV-a: sunt cefalosporine cu spectru antimicrobian și rezistență la beta-lactamază superioare celorlalte generații (sunt active și asupra Pseudomonas, enterobacteriacee, Neisseria și H. influenzae): cefepim, cefpirom.

Farmacocinetic există diferențe mari în funcție de preparat. Deși, sunt rezistente la aciditatea gastrică, multe cefalosporine se absorb insuficient în intestin, fiind folosite numai în administrare parenterală. Legarea de proteinele plasmatice variază între 5-95% în funcție de preparat. Difuzează larg în lichidele (peritoneal, sinovial) și țesuturile organismului (miocard, bronșii, oase, miometru). Cefalosporinele de generația a 3-a și a 4-a (excepție ceftazidima) penetrează BHE, realizând concentrații active în LCR. Timpul de înjumătățire variază între 20 și 522 minute în funcție de preparat. Eliminarea cefalosporinelor se face prioritar renal prin filtrare glomerulară și secreție tubulară (ce poate fi blocată competitiv de probenecid), realizând concentrații urinare active.

Indicații terapeutice: singure sau în asociere cu aminoglicozidele, cefalosporinele se utilizează în infecții severe cu enterobacteriacee, Proteus, Klebsiella, H. influenzae, meningococ, pneumococ, stafilococi (nu și cei meticilino-rezistenți).

Sunt utilizate în infecții severe la pacienții neutropenici, infecții severe intraspitalicești, infecții ale aparatului respirator superior și inferior, infecții ale pielii și țesuturilor moi, infecții complicate ale tractului urinar, septicemii, bacteriemii cu germeni sensibili.

Ca orice alt grup de antibiotice, cefalosporinele trebuie utilizate în medicina dentară conform rezultatelor antibiogramei. Deocamdată, în această ramură a medicinii nu există indicații clare pentru utilizarea generației a IV-a de cefalosporine. Cefalosporinele se utilizează în infecții cu germeni sensibili la peniciline, ca alternativă la acestea (dar nu în infecții cauzate de spirochete, cum ar fi angina Vincent), infecții cu stafilococi producători de penicilinază la pacienții alergici la penicilină, infecții severe (osteomielită) cu germeni sensibili, profilaxia endocarditei bacteriene la pacienții care nu tolerează penicilina sau eritromicina, bolile pioinflamatorii în regiunea maxilofacială. Deseori se preferă o cefalosporină orală, administrată în doze de 1g, cu o oră înaintea intervenției chirurgicale stomatologice și apoi câte 0,5 g la 6 ore.

Tabelul 69

Cefalosporine: reprezentanţi, spectrul activităţii antimicrobiene, căi de administrare şi indicaţiile terapeutice

Generaţia	*Preparatele (unele sinonime)*	*Cale de administrare*	*Spectrul activităţii antimicrobiene*	*Indicaţii terapeutice*	*Notă*
Gen. I	*Cefadroxil* *Cefazolina* *Cefalexina* *Cefalotina* *Cefapirina* *Cefradina*	oral parenteral (contraindicat i/m) parenteral *oral*	*Stafilococi meticilin sensibili, streptococii de grup A, C, G şi viridans, pneumococi penicilinosensibili, E.coli, Klebsiela, Proteus mirabilis, Clostridium; M.catarrhalis, Neisseria gonorrheae*	*Infecţii ale căilor respiratorii şi uro-excretorii, a pielii, oaselor şi articulaţiilor, profilaxia complicaţiilor postoperatorii*	*Unele cefalosporine au potenţial nefrotoxic; (cefaloridina, cefalotina). Asocierea cu aminoglicozidele este sinergică sub aspectul nefrotoxicităţii. Persistă intoleranţă la alcool*
Gen. II	*Cefaclor* *Cefamandol* *Cefmetazol* *Cefonicid* *Ceforamid* *Cefotetan* *Cefoxitina* *Cefprozil* *Cefuroxim* *Loracarbet*	oral parenteral parenteral parenteral parenteral parenteral parenteral oral *parenteral* *oral*	*Stafilococi meticilinsensibili, streptococi de grup A, B, C, G, E. coli, Klebsiela, P. vulgaris, P. mirabilis, Salmonella, Shigella, Yersinia, N. gonorrheae, N. meningitidis, H. influenzae, betalactamaze (+) sau (-), Clostridium, Fusobacterium*	*Pneumonii, infecţii intraabdominale şi organelor bazinului, sepsis, gonoreea, meningită, complicaţii postoperatorii*	
Gen. III	*Cefixim* *Cefoperazonă* *Cefotaxim* *Ceftizoxim* *Ceftriaxon* *Moxolactam*	*oral* *parenteral* *parenteral* *parenteral* *parenteral* *parenteral*	*Streptococi A, B, C, G şi viridans, pneumococi penicilinosensibili, H. influenzae, N. meningitidis, N. gonorrheae, B. catarrhalis, E. coli, P. mirabilis, P. vulgaris, Brucella, Salmonella, Shigella, Yersinia, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas malthophila, Peptococcus, Peptostreptococcus*	*Infecţii septice grave ale organelor pelvinice, infecţii anaerobe, (gangrena gazoasă), infecţii piocianice*	
Gen. IV	*Cefepimă* *Cefpirom*	*parenteral* *parenteral*	*Gram (+) şi Gram (-) microorganisme aerobe şi anaerobe*		

Rezistenţa germenilor la cefalosporine se poate instala prin incapacitatea medicamentului de a pătrunde la locul de acţiune (ca urmare a scăderii permeabilităţii membranei celulare externe a celulelor bacteriene), prin modificarea unor proteine membranare receptoare ale membranei bacteriene sau prin inactivarea de către beta-lactamaze.

Reacții adverse. Cefalosporinele pot determina reacții de hipersensibilizare alergică la circa 5% din pacienți (urticarie, angioedem, bronhospasm, anafilaxie), sensibilizare încrucișată cu penicilinele, nefrotoxicitate (mai ales în cazul asocierii cefaloridinei sau cefalotinei cu aminoglicozide sau polimixine, sau al administrării concomitente de furosemid), flebite superficiale la locul de administrare, durere la locul de administrare intramusculară, hipoprotrombinemie, tulburări hematologice (leucopenie, eozinofilie), intoleranță la alcool în timpul tratamentului cu cefalosporine (cefoperazonă, cefamandol, moxolactam), tulburări digestive (grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale, stomatite).

Tabelul 70

Principalele cefalosporine și caracteristicile lor farmacocinetice

Denumirea medicamentului		*Cale de administrare*	*Legare de proteinele plasmatice (%)*	*T ½ (min)*	*Doza/zi adult (g)*	*Interval între admin. (ore)*
Denumirea comună internațională	*Denumirea comercială*					
Cefalosporine din generația 1-a						
Cefalexină	Keflex, Neocef, Ceporex	oral	5-15	30-70	1 - 4	6
Cefradină	Velosef, Eskacef	oral, i.m., i.v.	8-17	45-120	1 - 4	6
Cefradroxil	Apidroxil, Ultracef	oral	20	70-80	1 - 2	12 - 24
Cefalotină	Keflin, Seffin	i.m., i.v.	65-80	25-60	2 - 6	4 - 6
Cefazolină	Ancef., Cefamezin, Kefzol	i.m., i.v.	70-86	90-130	1 - 6	6 - 8
Cefapirină	Cefadyl	i.m., i.v.	40-54	20-40	2 - 6	46
Cefalosporine din generația a 2-a						
Cefaclor	Ceclor	oral	22-25	36-54	1 - 4	8
Cefamandol	Mandol	i.m., i.v.	56-78	30-60	1,5-12	4 - 8
Cefoxitină	Mefoxin	i.m., i.v.	65-79	40-60	3-12	4 - 8
Cefuroxim	Zinacef, Cefaman	i.m., i.v.	33-50	60-114	0,75-0,1	8
Cefonicid	Monocid	i.m., i.v.	98	210-294	1	24
Cefalosporine din generația a 3-a						
Cefoperazonă	Cefobid	i.m., i.v.	82-93	102-156	2 - 12	6 - 8
Cefotaximă	Claforan	i.m., i.v.	30-51	60	2 - 12	4 - 6
Lalamoxef	Moxalactam, Moxam	i.m., i.v.	40-57	114-210	2 - 12	6 - 12
Ceftizoximă	Cefizox	i.m., i.v.	30	66-138	2 - 6	8 - 12
Ceftriaxonă	Rocephin	i.m., i.v.	85-95	348-522	1 - 4	24
Ceftazidimă	Fortum	i.m., i.v.	10-17	114-120	2 - 6	8 - 12
Cefalosporine din generația a 4-a						
Cefepimă	Axepim	i.m., i.v.	16 - 19	120	2 - 6	8 - 12
Cefpiromă	Cefrom	i.v.			2 - 4	12

• (după I.C. Constantinescu, Farmacologie pentru studenții facultății de stomatologie, Editura Infomedica, 2000)

17.1.3. Carbapenemii

Carbapenemii sunt antibiotice beta-lactamice, cu spectru antibacterian larg, în general rezistente la beta-lactamaze. Principalii reprezentanţi sunt imipenemul, biapenemul, meropenemul şi ertapenemul.

Imipenemul este un antibiotic carbapenemic cu acţiune bactericidă intensă faţă de majoritatea germenilor patogeni cu perete celular (gram-negativi, gram- pozitivi şi anaerobi), realizată prin inhibarea sintezei peretelui bacterian. Nu se absoarbe oral. După administrare parenterală este în bună parte metabolizat la nivel renal prin intervenţia dihidropeptidazei I, enzimă secretată de celulele epiteliului tubului proximal. Asocierea, în părţi egale, a cilastatinei, substanţă inhibitoare a dihidropeptidazei I, îi creşte cu peste 50% activitatea.

Asocierea **Imipenem-Cilastatin** – se administrează numai i.v. (în perfuzie în doză de 0,5-1 g la intervale de 6-8 ore). Se indică în septicemii de etiologie necunoscută, infecţii abdominale (pancreatită, peritonită, abcese intraabdominale), infecţii ginecologice, infecţii osteoarticulare, bronhopneumonii, infecţii la pacienţii deprimaţi imunologic, bacteriemii, osteomielită, infecţii ale pielii şi ţesuturilor moi.

La copii se administrează în doză de 10-15 mg/kg corp la interval de 6-8 ore.

Poate determina greaţă şi vomă, hipotensiune tranzitorie, foarte rar convulsii.

Meropenemul se administrează i.v. în doză de 1g la interval de 8 ore, cu aceleaşi indicaţii (pneumonie nosocomială, peritonite, infecţii ale tractului urinar, infecţii ginecologice postpartum, infecţii ale pielii şi ţesuturilor moi, septicemii, infecţii la pacienţi neutropenici). În cazul meningitelor bacteriene, se pot creşte dozele la 2 g la interval de 8 ore.

La copii se administrează în doză de 40 mg/kg corp la interval de 8 ore.

Meropenemul are, de asemenea, proprietăţi asemănătoare imipenemului fiind însă activ şi faţă de bacilul piocianic. Este rezistent la acţiunea dihidropeptidazei I, putând fi folosit singur.

Biapenemul este asemănător imipenemului atât ca spectru de activitate, cât şi din punct de vedere farmacocinetic. Deşi, este ceva mai rezistent la dihidropeptidază trebuie asociat cu cilastatina.

Ertapenemul se administrează parenteral, în doză de 1 g/zi, priză unică, în infecţii polimicrobiene cu germeni patogeni gram-pozitivi şi gram-negativi, aerobi şi anaerobi (infecţii complicate ale pielii, tractului urinar sau intraabdominale, infecţii pulmonare comunitare, infecţii pelviene acute, septicemie bacteriană).

Poate determina greaţă, diaree, cefalee, flebită, vărsături în proporţie de 1-4%.

Nu este activ faţă de stafilococii meticilinorezistenţi şi unele specii de Bacteroides.

Carbapenemii reprezintă cele mai puternice antibiotice utilizate la ora actuală, în infecţii severe cu risc vital.

17.1.4. Monobactamii

Monobactamii sunt antibiotice beta-lactamice, monociclice, rezistente la acţiunea beta-lactamazelor, active faţă de bacilii gram-negativi aerobi, inclusiv faţă de

Pseudomonas. Acțiunea este de tip bactericid, secundară împiedicării sintezei peretelui bacterian. Se administrează exclusiv parenteral, bacilii fiind distruși digestiv.

Principalii reprezentanți sunt aztreonamul, carumonamul și tigemonamul.

Aztreonamul este un analog al antibioticelor beta-lactamice monociclice, care inhibă sinteza peretelui celular bacterian prin legare de PBP3, care este caracteristică bacteriilor gram-negative aerobe (este activ inclusiv asupra Pseudomonas aeruginosa, alături de Klebsiella, Proteus, Serratia, E. coli, Haemophillus influenzae, Salmonella, Shigella), însă este inactiv pe anaerobi.

Aztreonamul se administrează i.m. sau i.v. în doză de 1-2 g la 6-12 ore. La copii, se administrează în doze de 30-40 mg fiecare 6-8 ore.

17.2. Aminoglicozidele

Aminoglicozidele sunt antibiotice bactericide active îndeosebi față de bacilii gram-negativi aerobi. Efectul bactericid apare consecutiv inhibării sintezei proteice ca urmare a fixării antibioticelor pe subunitățile ribozomale bacteriene 30 S. Astfel este inhibată inițierea formării peptidelor pe toată durata ciclului celular al celulei bacteriene, efectul fiind de tip bactericid absolut. În afara efectului antibiotic propriu-zis aminoglicozidele prezintă și efect post-antibiotic, constând în menținerea activității antibacteriene care devine subinhibitoare odată cu reducerea concentrației antibioticului. Fenomenul se datorează persistenței modificărilor metabolismului bacterian, în special inhibarea sintezei proteice.

Efectul antibacterian al aminoglicozidelor este diminuat de: prezența puroiului, anoxie locală, mediu acid, concentrații ridicate de cationi bivalenți (Ca2+, Mg2+).

Spectrul antimicrobian este considerat larg și cuprinde germeni gram-negativi aerobi (Enterobacter, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis indol pozitiv, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella, Serratia, Shigella), precum și stafilococi și bacili gram-pozitivi. Streptococii, pneumococul, enterococul și germenii anaerobi sunt natural rezistenți.

Aminoglicozidele utilizate actualmente aparțin:

- *familiei gentamicinei* (gentamicină, sisomicină, netilmicină);
- *familiei kanamicinei* (kanamicină, tobramicină, amikacină);
- familiei neomicinei (neomicină și paromomicină);
- familiei streptomicinei (streptomicină).

Toate aminoglicozidele sunt molecule policationice foarte polare, ce penetrează cu dificultate membranele biologice. Consecutiv se absorb puțin digestiv și realizează concentrații foarte mici în LCR. Se elimină practic în totalitate renal, prin filtrare glomerulară.

Utilizarea clinică a aminoglicozidelor în tratament ambulator este restrânsă și vizează infecțiile urinare cu germeni sensibili.

În mediul intraspitalicesc, aminoglicozidele sunt administrate sistemic în infecții severe cu bacili gram-negativi, septicemii, infecții cu Pseudomonas aeruginosa (de obicei, asociind peniciline, cefalosporine sau fluorochinolone), infecții sistemice cu stafilococ (în asociere cu beta-lactamine active în context), septicemii și endocardite streptococice, tratamentul sindroamelor febrile la imunosupresați și granulopenici.

Administrarea pe cale orală vizează decontaminarea tubului digestiv înaintea intervențiilor chirurgicale, prevenirea translocării bacteriene la pacienții cu aplazie medulară, la pacienții ventilați mecanic (pneumopatii secundare).

Efectele adverse: nefrotoxicitate, ototoxicitate, blocare neuromusculară și, foarte rar, efectele alergice.

Gentamicina este activă față de multe tulpini de stafilococ și germeni coliformi, precum și față de alți germeni gram-negativi. Gentamicina este activă, singură sau în asociere, față de Pseudomonas, Proteus, Enterobacter, Klebsiella, Serratia, uzual rezistenți la alte antibiotice. Gentamicina nu este activă față de anaerobi.

Gentamicina este utilizată în asociere cu beta-lactaminele pentru tratamentul infecțiilor urinare, arsurilor infectate, osteomielitei, pneumoniei, peritonitei, otitei etc. cu germeni sensibili.

Infecțiile cu germeni gram-pozitivi, de tipul endocarditei enterococice, beneficiază de gentamicina în asociere cu penicilină.

Septicemia, inclusiv la cei granulocitopenici sau imunosupresați, poate beneficia de terapia cu gentamicină, asociată cu beta-lactamine cu spectru larg.

Gentamicina poate fi utilizată și în aplicații locale, pentru tratamentul infecțiilor oculare, ale pielii etc.

Dozele sistemice uzuale de gentamicină, administrate pe cale injectabilă i.m. sau i.v., sunt de 3 mg/kg corp/zi, fracționat la intervale de 8 ore.

În stomatologie se folosește profilactic la bolnavii cu proteze valvulare, câte 1,5-2 mg/kgc i.m. sau i.v. cu o oră înaintea manevrei stomatologice și apoi la interval de 8-12 ore. Afară de aceasta, se utilizează în bolile pioinflamatorii în regiunea maxilofacială, produse de microflora sensibilă, de asemenea, în cazuri când germenul nu este stabilit. Poate fi folosită în asociere cu antibiotice beta-lactamice (peniciline) și cu metronidazol (pentru sporirea acțiunii asupra anaerobilor) în infecții grave ale regiunii maxilofaciale cu neutropenie și de etiologie nestabilită.

Sisomicina și ***tobramicina*** sunt asemănătoare chimic și farmacologic cu gentamicina. Tobramicina se folosește, îndeosebi, în septicemiile cu germeni gram-negativi, în infecțiile cu Pseudomonas și în endocardita enterococică (asociată cu penicilina G sau ampicilina).

Tobramicina este ceva mai activă decât gentamicina față de Pseudomonas aeruginosa, în schimb, tobramicina evidențiază o slabă activitate antibacteriană față de enterococi. De asemenea, este inactivă față de micobacterii.

Dozele de tobramicină sunt de 3-6 mg/kg corp/zi, divizate în trei prize (la interval de 8 ore), administrate pe cale i.m. sau i.v.

Amikacina – este un derivat semisintetic al kanamicinei.

Spectrul amikacinei este similar cu cel al reprezentanților precedenți, dar fiind rezistentă la acțiunea enzimelor care inactivează gentamicina sau tobramicina, amikacina este activă față de germenii rezistenți la acestea (Proteus, Serratia, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Enterobacter și Escherichia coli). Amikacina este activă față de Micobacterium tuberculosis, fiind folosită în tratamentul tuberculozei diseminate, la pacienți imunodeprimați.

Amikacina nu este activă, ca şi alţi membri ai grupului, faţă de germenii gram-pozitivi anaerobi.

Dozele uzuale de amikacină sunt de 15 mg/kg corp/zi, în priză unică sau fracţionat la interval de 8 ore, dozele fiind ajustate, în raport cu afectarea funcţiei renale.

În stomatologie amikacina se utilizează în bolile infecto-inflamatorii grave ale regiunii maxilofaciale.

Netilmicina nu este inactivată de enzimele bacteriene care acţionează uzual asupra aminoglicozidelor. Ea este, ca urmare, activă faţă de germenii rezistenţi la gentamicină.

Utilizarea clinică a netilmicinei vizează infecţiile menţionate la gentamicină sau infecţiile rezistente la aceasta din urmă (septicemie, bacteriemie, stări septice neonatale, infecţii chirurgicale, infecţii ale aparatului respirator, renale şi ale tractului genito-urinar, infecţii ale oaselor, articulaţiilor şi ţesuturilor moi, arsuri, plăgi infectate, infecţii la pacienţii imunodeprimaţi).

Dozele uzuale sunt de 4,5-6 mg/kg corp/zi, în administrare unică (are efect postantibiotic important) sau fracţionat la interval de 8 ore, i.m. sau i.v.

Kanamicina are spectru antibacterian mai îngust decât al gentamicinei (nu este activă faţă de Pseudomonas şi majoritatea germenilor gram-pozitivi) şi potenţă mai redusă. La adult se administrează intramuscular 15 mg/kg/zi, fracţionat, pentru efecte sistemice, sau oral 4 g/zi, timp de 2-3 zile, pentru sterilizarea colonului înaintea intervenţiilor chirurgicale (nu se absoarbe practic din tubul digestiv). Este oto- şi nefrotoxică.

Kanamicina este utilizată în tratamentul tuberculozei rezistente la alte antibiotice. În administrare orală, se utilizează pentru reducerea amoniemiei, în scopul prevenirii comei hepatice, în doze de 4-6 g/zi, timp de 2-3 zile.

Streptomicina are spectru antimicrobian asemănător kanamicinei. Inhibă la concentraţii mici Mycobacterium tuberculosis şi este activă faţă de numeroşi bacili gram-negativi (Pasteurella tularensis, Pasteurella pestis, Brucella) ca şi faţă de unii coci gram-pozitivi (meningococi, unii stafilococi). Rezistenţa bacteriană se instalează relativ rapid, în principal prin inactivarea antibioticului prin adenilare sau fosforilare de către enzime specifice, mediate plasmidic. Streptomicina se utilizează îndeosebi în tratamentul tuberculozei (TBC), 1 g/zi, de 2 ori/săptămână, în asociaţii polichimioterapice. Alte indicaţii sunt: endocardita bacteriană cu enterococi (doze mari, în asociere cu benzilpenicilina), tularemia, pesta, bruceloza (asociată tetraciclinei).

În stomatologie streptomicina se foloseşte după aceleaşi indicaţii ca şi penicilinele, de asemenea, în terapia complexă a afectărilor ulceroase ale mucoasei bucale de etiologie tuberculoasă. Este ototoxică.

În bruceloză, tularemie şi pestă, streptomicina se administrează în doze de 1g (15 mg/kg corp la copii), i.m., în asociere cu tetraciclină, administrată oral.

Asocierea streptomicinei cu penicilina este utilizată în endocardita cu enterococ sau cu streptococ viridans (totuşi, gentamicina a înlocuit practic streptomicina în această utilizare).

Streptomicina rămâne principalul antibiotic în tratamentul infecţiilor enterococice.

Neomicina este un aminoglicozid cu spectru antimicrobian asemănător streptomicinei, dar cu potență toxică mare, motiv pentru care nu este utilizat sistemic. Se administrează oral (absorbția digestivă este minimă, circa 3%) în infecții digestive cu germeni gram-negativi sensibili (colite, boală diareică acută a sugarului) și pentru combaterea hiperamoniemiei în ciroză hepatică, 2-4 g/zi în 4 prize. Se folosește, de asemenea, pentru pregătirea preoperatorie în intervențiile pe colon, câte 4 g/zi timp de 2-3 zile, înaintea intervenției.

Supradozarea sau tratamentul prelungit poate produce fenomene de dismicrobism și/sau fenomene de malabsorbție prin acțiune asupra mucoasei digestive.

Neomicina se folosește, de asemenea, *local*, singură sau asociată cu bacitracina sau polimixina B sulfat. Administrarea locală prelungită sau pe suprafețe mari poate determina manifestări toxice.

Aminoglicozidele au *potențial toxic ridicat*, cu tropism particular față de nervul cohleovestibular (VIII) și față de țesutul renal.

Rezistența bacteriană la aminoglicozide se instalează relativ rapid (variabil în funcție de germene și antibioticul folosit), în principal prin intervenția unor enzime modificatoare din citoplasma celulei bacteriene, mediate plasmidic, dar și prin reducerea permeabilității peretelui celular față de antibiotic sau a capacității de fixare a acestuia pe ribozomi. Instalarea rezistenței poate fi întârziată prin asocierea cu alte antibiotice sau chimioterapice (obligatorie în tratamentul TBC). Aminoglicozidele sunt medicamente cu *indice terapeutic mic*, concentrația plasmatică eficace terapeutic fiind apropiată de cea toxică.

Reacțiile adverse ale *aminoglicozidelor* sunt comune tuturor antibioticelor din această grupă, dar variază ca intensitate de la o substanță la alta. Sunt reacții adverse severe care limitează în general utilizarea clinică a acestora.

Principalele *reacții adverse* sunt: *ototoxicitatea* – toxicitatea față de a VIII-a pereche de nervi cranieni, atât față de ramura acustică (cu diminuarea progresivă a auzului până la surditate ireversibilă), cât și față de ramura vestibulară (cu tulburări de echilibru și eventual vertij), fenomene în general greu reversibile. Ototoxicitatea este mai marcată la persoanele în vârstă și în caz de insuficiență renală. Kanamicina și amikacina au toxicitate în special pentru ramura acustică, gentamicina și streptomicina în special pentru ramura vestibulară, iar tobramicina pentru ambele. *Nefrotoxicitatea*, datorată acumulării aminoglicozidelor în parenchimul renal diminuă în următoarea ordine: gentamicina > kanamicina > streptomicina > amikacina și netilmicina. Vârsta înaintată, preexistența suferinței renale și asocierea cu alte medicamente nefrotoxice cresc potența nefrotoxică a aminoglicozidelor. Efect parțial curarizant cu diminuarea transmisiei sinaptice la nivelul joncțiunii neuromusculare striate, cu senzație de oboseală a musculaturii striate până la deprimare respiratorie apare cel mai probabil consecutiv diminuării eliberării acetilcolinei din componenta presinaptică și scăderii reactivității postsinaptice la nivelul plăcii neuromusculare. De aceea, aminoglicozidele trebuie evitate la bolnavii cu miastenia gravis sau la cei supuși unor intervenții chirurgicale în care se folosesc și curarizante. Aminoglicozidele mai pot produce *reacții alergice*. Având aceeași toxicitate de organ diferitele aminoglicozide nu se asociază între ele.

Aminoglicozidele sunt utilizate în stomatologie pentru protecţia pacienţilor cu proteze valvulare cardiace, care sunt supuşi procedurilor stomatologice. În acest scop, se recomandă asocierea cu o formă parenterală de *penicilină*, pentru a mări eficacitatea asupra *streptococilor viridans* sau *enterococilor*, care pot fi întâlniţi în cavitatea orală. Astfel, se administrează *amoxicilina sau amoxiclav*, câte 1-2 g, împreună cu *gentamicină*, câte 1,5 mg/kg, i.m. sau i.v., cu ½ oră înainte de procedură. Dacă se consideră necesar, se poate repeta administrarea de Amoxiclav şi la 6 ore după intervenţie.

17.3. Macrolidele

Macrolidele sunt antibiotice bacteriostatice, ca urmare a acţiunii lor inhibitoare asupra sintezei proteinelor bacteriene. La concentraţii înalte, macrolidele pot fi bactericide. Pentru a-şi realiza efectul inhibitor asupra sintezei de proteine bacteriene este necesară legarea de subunitatea ribozomală 50 S, interferând cu cloramfenicolul pentru acest loc de legare. De menţionat, că macrolidele se concentrează de 100 de ori mai mult în bacteriile gram-pozitive faţă de cele gram-negative.

În ce priveşte spectrul antimicrobian, macrolidele sunt active faţă de germenii gram-pozitivi, în special pneumococi, streptococi şi stafilococi, precum şi faţă de Micoplasme, Legionella, Chlamidia, Helicobacter şi Listeria.

Principalele antibiotice macrolidice sunt eritromicina şi substanţele asemănătoare acesteia: oleandomicina, spiramicina, josamicina, roxitromicina, claritromicina, azitromicina etc.

Eritromicina, reprezentantul principal al antibioticelor macrolidice are *spectru antimicrobian relativ îngust*, asemănător cu al benzilpenicilinei (germeni gram-pozitivi, stafilococi – inclusiv unele tulpini rezistente la penicilina G, streptococi, pneumococi, bacil difteric, H. pertussis, micoplasme, Legionella pneumophylla, Treponema pallidum, unele rickettsii şi chlamidii).

Acţiunea este de tip *bacteriostatic* sau *bactericid*, în funcţie de germene şi densitatea acestuia, concentraţia antibioticului şi pH-ul mediului (pH-ul alcalin creşte activitatea eritromicinei). Eritromicina realizează concentraţii mari în macrofage şi polinucleare. *Mecanismul de acţiune* constă în fixarea pe subunitatea 50 S a ribozomului 70 S, ţintind specific moleculele de ARN ribozomal 23 S, cu *blocarea sintezei proteice*. Mecanismul de acţiune, similar cu cel al clindamicinei şi cloramfenicolului, justifică antagonismul dintre aceste antibiotice.

Rezistenţa germenilor la eritromicină, în continuă creştere, este mediată plasmidic.

Farmacocinetica. Eritromicina în administrare orală este parţial distrusă de aciditatea gastrică (se administrează ca preparate enterosolubile). Biodisponibilitatea este scăzută în prezenţa alimentelor (se administrează cu 2 ore înainte sau la 3-4 ore după mese). Difuzează bine în majoritatea ţesuturilor şi lichidelor organismului (cu excepţia LCR). Trece prin placentă şi în laptele matern. Se elimină prin bilă, unde realizează concentraţii active mult superioare celor plasmatice şi în mai mică măsură renal.

Ca *reacții adverse*, poate produce fenomene digestive (disconfort epigastric, greață, vomă, diaree), rareori reacții alergice și foarte rar hepatită colestatică sau colită pseudomembranoasă.

Eritromicina este *indicată*, îndeosebi, ca alternativă a benzilpenicilinei la bolnavii alergici, în infecții ușoare-medii cu stafilococi rezistenți la penicilină, tuse convulsivă, difterie (curativ și pentru sterilizarea purtătorilor de bacili difterici).

Poate fi utilizată în locul *penicilinei*, în caz de sensibilizare alergică la aceasta din urmă. Posologia uzuală este de 0,25-0,50 g la interval de 6 ore (la copii, 40 mg/kg corp/zi, în 4 prize).

În stomatologie, eritromicina este folosită profilactic la bolnavii cu cardite reumatice ce urmează a suferi proceduri stomatologice sângerânde (1g înaintea manevrei, apoi câte 0,5 g la 6 ore). Fiind inactivă față de germenii anaerobi implicați în majoritatea infecțiilor dentare, utilizarea ei în asemenea situații nu este justificată. Poate fi folosită însă ca alternativă a benzilpenicilinei în pericoronite, abcese periapicale, abcese periodontale, celulite, chiste infectate, osteită purulentă, variate forme de stomatite infecțioase și stomatită Vincent. Eritromicina se utilizează și în profilaxia endocarditei bacteriene la pacienții cu risc crescut, alergici la penicilină. Doza este de 1g de eritromicină cu 1-2 ore înaintea intervenției chirurgicale stomatologice, ulterior administrându-se 1 g la intervale de 6 ore.

Se folosește sub formă de propionil eritromicină, comprimatele echivalând cu 0,2 g eritromicină bază, 1-2 g/zi la adult, fracționat în 4 prize sau ca forme injectabile intravenos – eritromicină lactiobionat sau eritromicină gluceptat, în doze de 0,5-1g la 6 ore.

Dintre *derivații recenți de eritromicină*, claritromicina este mai activă față de *stafilococi*, *streptococi*, *Helicobacter*, ca și față de unii anaerobi. De asemenea, este bactericidă față de *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Mycobacter leprae*. Este cea mai activă macrolidă fața de *Legionella* și *Chlamydia pneumoniae*. Are și avantajul realizării unor concentrații tisulare net superioare eritromicinei.

Claritromicina este mai bine tolerată digestiv, are un timp de înjumătățire de 6 ore și se administrează în doze de 250-500 mg la interval de 12 ore, oral sau injectabil i.v.

Se indică în infecții ale căilor respiratorii superioare (amigdalite, faringite, sinuzite, otite) și inferioare (pneumonii severe, acutizări ale bronșitelor cronice), infecții ale pielii și țesuturilor moi (erizipel, foliculite, furunculoze, abcese, plăgi infectate).

Azitromicina – este bine absorbită digestiv și bine tolerată. Se administrează în doză inițială unică de 500 mg/zi, urmată de 250 mg/zi.

Claritromicina și azitromicina pot fi folosite într-o singură doză de 0,5 g.

17.4. Tetraciclinele

Tetraciclinele sunt antibiotice naturale, cu *acțiune bacteriostatică* și *spectru larg de activitate antimicrobiană* (germeni gram-pozitivi și gram-negativi, aerobi și anaerobi, spirochete, micoplasme, rickettsii, chlamidii, unele protozoare). Acțiunea bacteriostatică este secundară acumulării intracelulare a tetraciclinelor (prin traver-

sarea peretelui bacterian şi membranei citoplasmatice a germenilor) cu *inhibarea sintezei proteice bacteriene*, consecinţă a fixării antibioticului pe subunităţile ribozomiale 30 S, cu blocarea legării aminoacil-ARN_t de complexul ARN_m-ribozomale.

Sub aspect farmacocinetic, *tetraciclinele* pot fi clasificate în:

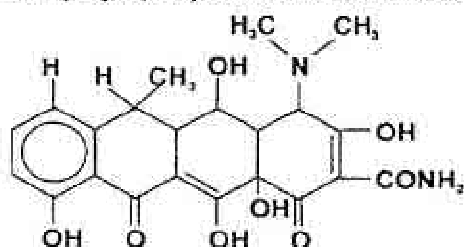
1. cu durată scurtă de acţiune (timp de înjumătăţire 6-8 ore): clortetraciclina, tetraciclina, oxitetraciclina;

2. cu durată intermediară de acţiune (timp de înjumătăţire 12 ore): demeclociclina, metaciclina;

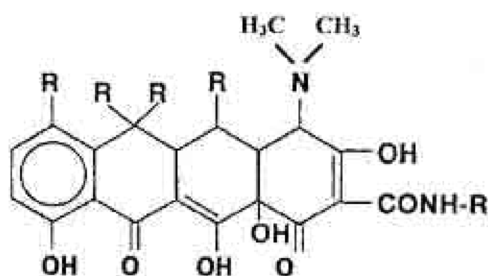
3. cu durată lungă de acţiune (timp de înjumătăţire 16-18 ore): doxiciclina, minociclina.

Tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina, rolitetraciclina, demeclociclina şi metaciclina sunt tetracicline de generaţia **1**-a, iar doxiciclina şi minociclina - tetracicline de generaţia a **2**-a.

Tetraciclinele de generaţia 1-a se absorb digestiv relativ bine (circa 70%) însă alimentele, îndeosebi produsele lactate, ca şi preparatele medicamentoase ce conţin calciu, magneziu sau fier, ca şi substanţele alcalinizante gastrice reduc considerabil absorbţia. Cantitatea de antibiotic rămasă în intestin se elimină prin fecale, producând dezechilibru în flora bacteriană locală. Legarea de proteinele plasmatice variează între 20-80% (mai mică pentru tetraciclină şi oxitetraciclină, mai mare pentru metaciclină şi demeclociclină). Timpul mediu de înjumătăţire variază între 6 şi 20 de ore. Se acumulează în ţesutul reticuloendotelial, oase, dentină şi smalţul dentar. Realizează concentraţii apropiate celor plasmatice în lichidul peritoneal, pericardic, sinovial şi în secreţia sinusului maxilar. Eliminarea se face urinar prin filtrare glomerulară, şi prin scaun, în proporţie aproximativ asemănătoare (fig. 24).



Doxiciclina



Tetraciclina

Fig. 24. *Structura chimică a principalelor tetracicline*

Insuficiența renală favorizează acumularea, creșterea concentrației plasmatice și sporirea frecvenței reacțiilor adverse, mai ales, hepatice.

Ca reacții adverse tetraciclinele din generația 1-a pot produce: tulburări digestive (anorexie, grețuri, vărsături, colici) prin acțiune directă, cât și secundar modificării echilibrului bacterian la nivel colic (dismicrobism); reacții alergice relativ rare (mai frecvente în aplicare locală); reacții de fotosensibilizare.

Tetraciclina se utilizează în: bruceloză, holeră, rickettsioze, infecții cu *Chlamidia*, pneumonii cu micoplasme. Se administrează de obicei oral (ca tetraciclină clorhidrat) 1-2 g/zi la adult, fracționat în 3-4 prize, timp de 1-3 săptămâni. Există și preparate injectabile (i.m. sau i.v.) rar folosite, (datorită riscului toxic crescut), în doze de 0,5-1g la 12 ore.

În *stomatologie* tetraciclina este indicată în tratamentul aftelor, ca și în boala parodontală cronică, periodontita refractară (administrată singură sau asociată cu metronidazol) sau în periodontita rapid progresivă (doze de 250 mg de 4 ori/zi, timp de 3-4 săptămâni). S-a precizat că eficacitatea tetraciclinei în bolile parodontale se datorează atât acțiunii antimicrobiene, cât și acțiunii de inhibare a colagenazelor și metaloproteinazelor matriciale. A fost descrisă, de asemenea, o acțiune protectoare de inactivare a „inhibitorului tisular al metaloproteinazelor" (TIMP). Aplicată local, tetraciclina inhibă stromelizina, scăzându-i concentrația în lichidul crevicular. De asemenea, favorizează atașarea fibroblastelor pe suprafețele radiculare. Fiind acidă, demineralizează cementul și dentina expunând colagenul tip I, ceea ce favorizează chemotaxia, migrarea și atașarea celulelor precursoare parodontale. Aplicarea *locală* a tetraciclinei s-a dovedit avantajoasă în periodontita recurentă. Actualmente există pelicule degradabile de poli (D, L-lactid)-glicolid impregnate cu tetraciclină, destinate aplicării în șanțul crevicular, unde se lasă timp de 2 săptămâni.

Tetraciclinele sunt utilizate limitat în stomatologie, ele fiind antibiotice de a 3-a alegere după peniciline, eritromicină, cefalosporine și clindamicină. Totuși, tetraciclina constituie o alternativă pentru penicilină în gingivita ulceronecrotică acută. Se mai indică în tratamentul anumitor tipuri de boli periodontale ca periodontita juvenilă cauzată de Actinobacilus actinomicetum comitans, unde oprese pierderea osoasă rapidă asociată cu această boală. Altă indicație a tetraciclinelor este profilaxia endocarditei bacteriene din cursul procedurilor stomatologice.

Tetraciclina poate fi folosită în tratamentul ulcerațiilor herpetice, aftelor recurente și lichenului plan eroziv, sub formă de spălături orale, deși, folosirea topică implică producerea de suprainfecții și candidoză.

Ca reacții adverse, tetraciclina poate produce reacții adverse bucale (candidoză, eritem multiform, reacții lichenoide și lupoide). Utilizată la gravide în ultimele 4 luni de sarcină sau la copii până la 7-9 ani poate produce, datorită acumulării în oase și dinți, colorarea galbenă, ireversibilă a dinților, hipoplazii ale smalțului, creșterea frecvenței cariilor, tulburări de creștere. Este precizat că tetraciclina din sânge este transportată prin ramificațiile capilarelor din zona subodontoblastică până la nivelul arcurilor terminale dispuse între odontoblaste și predentină, unde chelează ionii de calciu. Sub forma chelaților de calciu difuzează în stratul de mineralizare a dentinei, situat la joncțiunea dintre predentină și dentina mineralizată, unde formează

un complex stabil tetraciclină-calciu ortofosfat, care conferă dentinei o fluorescenţă galbenă în ultraviolet. Cu timpul, sub acţiunea luminii, complexul tetraciclină-calciu ortofosfat se transformă în AODTC (4, 12-anhidro-4 oxo-4-dedimetilamino-tetraciclină), substanţă roşie-maronie. Procesul explică intensificarea progresivă a culorii dinţilor atât la copii, pe măsură ce aceştea înaintează în vârstă, cât şi la adulţii care au folosit timp îndelungat tetraciclină.

Celelalte tetracicline din generaţia 1-a au efecte comparabile, fiind însă puţin folosite.

Tetraciclinele din generaţia a 2-a, ***doxiciclina*** şi ***minociclina*** au potenţă mai mare, sunt active faţă de unele tulpini microbiene rezistente la tetraciclinele din prima generaţie, au biodisponibilitate superioară după administrarea orală (sunt puţin influenţate de alimente sau prezenţa cationilor bivalenţi - Ca^{2+}, Mg^{2+} şi Fe^{2+}, au penetrabilitate tisulară superioară, menţin concentraţii active perioade mai îndelungate şi au toxicitate mai mică.

Doxiciclina *(Vibramicin ®)*, este tetraciclina de elecţie în perioadele acute ale bronşitelor cronice, având eficacitate superioară faţă de pneumococ, stafilococ şi H. influenzae şi realizând concentraţii active în ţesutul pulmonar şi secreţiile bronşice. Are absorbţie digestivă bună, timp de înjumătăţire lung (17-20 de ore). Se elimină prin scaun şi parţial renal sub formă inactivă (nu produce disbacterioze intestinale şi nu este eficace în infecţiile urinare). Se administrează oral 100 mg la 12 ore primele 24 de ore, apoi 100 mg/zi în priză unică.

Doxiciclina Ryclat *(Periostat®)* aplicată pe un suport polimeric biodegradabil (8,5%) se administrează subgingival în periodontite hemoragice timp de 9-12 luni. Ea scade numărul şi mărimea pungilor cu puroi şi reduce sângerarea. *Doxiciclina* aplicată în irigaţii subgingivale este mai eficientă decât pe cale sistemică, dar mai puţin eficientă decât fibrele de tetraciclină.

Minociclina este asemănătoare ca spectru de activitate şi particularităţi farmacocinetice cu doxiciclina. Poate fi mai eficace în acneea rebelă, distribuţia în derm fiind mai bună. Ca reacţie adversă poate fi toxicitatea pentru ramura vestibulară VIII-a (greţuri, ameţeli, vertij). La adulţi produce pigmentarea dinţilor şi a mucoasei bucale.

Pe cale parenterală, se poate administra, în special intravenos, în acest sens fiind recomandată ***doxiciclina***, în doză iniţială de 200 mg, o dată sau de două ori/zi şi ulterior 100-200 mg/zi, într-o singură priză.

Efectele adverse pot interesa tractul gastrointestinal (efecte de tip iritativ sau consecutive disbacteriozei; supresia florei normale permite dezvoltarea Pseudononas, Proteus, stafilococilor, germenilor coliformi rezistenţi sau a Candidei). Mai pot apare tulburări ale structurii oaselor şi dinţilor, consecutiv chelării calciului de către tetracicline, în special la copii sub 8 ani. Alte efecte adverse sunt reprezentate de toxicitatea hepatică, toxicitatea renală, leziuni endovenoase, fotosensibilizare şi leziuni vestibulare.

Tetraciclinele se contraindică la femeile gravide şi la copii până la vârsta de 8 ani, pentru că produc malformaţii, discromii şi carii dentare.

17.5. Cloramfenicolul (Levomicetina)

Cloramfenicolul este un antibiotic produs de *Streptomyces venezuelae*, obținut actualmente și prin sinteză. Este un antibiotic cu *spectru larg* (majoritatea germenilor gram-pozitivi și gram-negativi, ca și numeroși germeni anaerobi, inclusiv *Bacteroides fragilis*) și *acțiune bacteriostatică* secundară *inhibării sintezei proteice bacteriene* prin fixarea pe subunitatea 50 S a ribozomilor 70 S.

Azi rezistența bacteriană la cloramfenicol este frecventă, ceea ce a redus mult utilizarea acestui antibiotic. Rezistența este mediată plasmidic și se datorează unei acetiltransferaze care împiedică fixarea antibioticului pe subunitățile ribozomale bacteriene.

Din punct de vedere *farmacocinetic*, are disponibilitate ridicată (75-90%) după administrare orală, se leagă de proteinele plasmatice în raport de 50-55%, distribuție tisulară largă. Datorită liposolubilității mari, trece ușor BHE, realizând concentrații active în creier și LCR. Este metabolizat majoritar hepatic prin glucuronoconjugare, iar metabolitul este eliminat urinar prin secreție tubulară.

Actualmente cloramfenicolul este un *antibiotic de rezervă*, puțin folosit datorită potențialului toxic ridicat. Principalele *reacții adverse* sunt: *deprimarea hematopoiezei cu pancitopenie* ajungându-se până la aplazie medulară (cu patogenie probabil idiosincrazică) și *„sindromul cenușiu"*, la nou-născut în cazul dozelor ridicate, constând în anorexie, vomă, distensie abdominală, culoare cenușie a pielii, letargie și mortalitate de 40-50%. Mai rar pot apare *stomatită, diaree, nevrită optică, confuzie mintală*. Sindromul cenușiu se datorează imaturității enzimatice hepatice și imposibilității de a se realiza glucuronoconjugarea acestui antibiotic.

Cloramfenicolul este *indicat* în infecții grave cu germeni insensibili la alte antibiotice: febră tifoidă, meningite, abcese cerebrale, septicemii cu punct de plecare abdominal.

Cloramfenicolul poate fi administrat *oral*, sub formă de cloramfenicol palmitat, 1-4 g/zi fracționat la 6 ore; intravenos sub formă de cloramfenicol sodiu succinat, doze echivalente celor orale sau *topic* – unguente și soluții oftalmice sau otice conținând 1% de cloramfenicol.

Tiamfenicolul este un analog al cloramfenicolului, cu un potențial toxic mai mic care realizează concentrații active în urină și bilă.

17.6. Glicopeptidele

Antibioticele glicopeptidice sunt reprezentate de vancomicină, teicoplanină și ristomicina.

Vancomicina este un antibiotic glicopeptidic natural, activ numai față de germenii gram-pozitivi. Efectul bactericid se realizează prin împiedicarea consolidării peretelui bacterian (mecanism asemănător beta-lactaminelor) și inhibarea sintezei ARN citoplasmatic. Rezistența bacteriană se dezvoltă greu, iar toxicitatea în cazul dozelor uzuale este redusă. Dozele mari pot fi însă oto- și nefrotoxice.

Vancomicina se administrează intravenos, diluată, în perfuzie, câte 1-2 g/zi, fracționat în 2-4 prize, în infecțiile cu germeni gram-pozitivi rezistenți la alte anti-

biotice. Administrată oral (absorbție minimă) este eficace în colita produsă de Clostridium difficile.

Se indică în infecții severe cu stafilococi meticilinorezistenți, în meningite meningococice rezistente la penicilină și în endocardite cu enterococ, la pacienți alergici la penicilină, administrată i.v., în doză de 1-1,5 g la interval de 12 ore.

La copii se administrează 10 mg/kg corp la interval de 6 ore.

În colita pseudomembranoasă cu Clostridium sau stafilococi, vancomicina se administrează oral câte 125-500 mg la 6 ore, 7-10 zile.

În stomatologie, vancomicina este indicată pentru profilaxia endocarditei bacteriene la pacienții cu proteze valvulare cardiace sau la cei alergici la peniciline, care prezintă risc crescut de producere a endocarditei, ca rezultat al bacteriemiei de origine dentară. În aceste situații, vancomicina se administrează i.v. în perfuzie lentă de aproximativ o oră, în doză unică de 1g, cu o oră înaintea procedurii stomatologice. Vancomicina mai poate fi utilizată pentru reducerea frecvenței cariilor dentare (indicație controversată).

Teicoplanina este un alt antibiotic glicopeptidic natural, cu proprietăți și utilizări asemănătoare cu ale vancomicinei.

17.7. Antibioticele polipeptidice

Sunt polipeptide ciclice produse de diferiți bacili (Bacillus polymyxa, respectiv Bacillus subtilis).

Polimixinele sunt antibiotice cu acțiune bactericidă față de bacilii gram-negativi. Acțiunea este consecutivă proprietății detergente care determină distrugerea membranelor bogate în fosfatidiletanolamină a microbilor gram-negativi.

Spectrul antibacterian cuprinde bacterii gram-negative (Enterobacter, Salmonella, Shigella, E. coli, Bordetella, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa).

Au toxicitate crescută (nefro- și neurotoxicitate), fiind folosite limitat îndeosebi, pentru efecte locale. Polimixinele se folosesc sub formă de polimixină B sulfat și polimixină E (Colistină[R]).

Polimixina B sulfat se folosește în administrare *orală*, în dispepsiile colibacilare la sugari și copii și, în administrare *locală*, de obicei asociată cu neomicina sau bacitracina, sub formă de unguente sau soluții (concentrație 10.000-100.000 U.I./ml). Se administrează în leziuni cutanate infectate, otite externe, infecții oculare (doza este de 5.000-10.000 U.I./g unguent).

Polimixinele se indică, de asemenea, în infecții cu germeni gram-negativi aerobi ale tubului digestiv la pacienții imunodeprimați.

Polimixina E are acțiune și indicații asemănătoare, fiind însă ceva mai bine suportată.

Polimixina M se administrează *intern* în enterocolite infecțioase și dizenterie, deoarece preparatul practic nu se absoarbe, pe parcursul a 5-10 zile câte 500.000-1000.000 U.A. de 4-6 ori pe zi. *Local* sub formă de unguent sau soluții se indică în tratamentul plăgilor infectate, otită, ulcere corneene, produse de bacilul piocianic. Se utilizează rar.

Este *contraindicat* în insuficiență renală, miastenie, botulism.

După administrarea orală a *polimixinei E*, în doze mai mari de 600.000 U.I./zi, pot apare greaţă, vomă şi diaree.

Polimixinele administrate parenteral, pot să provoace parestezii, incoordonare motorie, paralizie respiratorie (se combate prin administrare de gluconat de calciu), afectare tubulară renală cu proteinurie, hematurie şi cilindrurie. Polimixinele nu se utilizează sistemic în stomatologie, dar intră în unele paste pentru canalul radicular.

Bacitracina este un polipeptid ciclic produs de Bacillus subtilis. Are spectru de activitate asemănătoare benzilpenicilinei, cu acţiune de tip degenerativ-bactericid, prin împiedicarea formării peretelui bacterian. Din cauza nefrotoxicităţii marcate se foloseşte numai local, în afecţiuni oftalmologice sau cutanate (de obicei asociată cu neomicină şi/sau polimixină) sau administrată oral pentru sterilizarea intestinului (nu se absoarbe digestiv).

17.8. Antibioticele lincosamide

Lincosamidele sunt reprezentate de lincomicină şi clindamicină.

Clindamicina, antibiotic cu structură asemănătoare eritromicinei, are spectru de activitate mai larg cuprinzând şi germeni anaerobi: *B. fragilis*, *B. melaninogenicus*, majoritatea *speciilor de Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* (*streptococi anaerobi*), *specii de Peptococcus* şi *Actinomices israelii*.

Efectul, de tip *bacteriostatic* şi uneori *bactericid*, este consecinţa inhibării sintezei proteice la nivelul celulelor bacteriene prin mecanism similar *eritromicinei*.

Clindamicina, administrabilă atât *oral*, cât şi *parenteral* (i.m., i.v.), realizează concentraţii active în ţesuturile moi şi oase, ca şi în lichidele pleural, sinovial, prostatic. Pătrunde în abcese. Se elimină în principal biliar. Dozele uzuale, pentru adult sunt de 150-300 mg la 6 ore.

Poate produce *reacţii adverse*: *gastrointestinale* (greaţă, vărsături, crampe abdominale, diaree, glosită, stomatită şi chiar colită pseudomembranoasă gravă); *sanguine* (neutropenie, trombocitopenie, agranulocitoză); *reacţii alergice*. Ca şi alte antibiotice, poate favoriza apariţia suprainfecţiilor cu *Candida albicans*.

Clindamicina este un antibiotic de rezervă util îndeosebi în infecţiile grave cu anaerobi. În *stomatologie* este utilă în infecţiile bucale cu anaerobi, îndeosebi, cu *B. fragilis*. Este folosită cu succes în periodontita refractară cu *Peptostreptococcus*, *streptococi betahemolitici* sau *germeni anaerobi*. Este indicată, de asemenea, în abcesul parodontal acut la pacienţii cu alergie la *penicilină*.

Afară de acestea, se poate administra în osteomielite, alveolite, afectări inflamatorii ale ţesuturilor parodontale (ex. local în periodontita refractară la vârstnici), pentru profilaxia complicaţiilor infecţioase în endodonţie şi stomatologia chirurgicală, prevenirea endocarditei infecţioase.

Lincomicina este un antibiotic natural, cu spectru antimicrobian asemănător clindamicinei. Datorită reacţiilor adverse severe este actualmente relativ puţin folosit.

17.9. Ansamicinele

Ansamicinele posedă capacitatea de a deregla sinteza ARN-ului bacterian. Mecanismul de acţiune constă în inhibarea ARN-polimerazei, enzimă implicată în sinteza ARN bacterian. Prin acest mecanism *rifampicina* împiedică biosinteza de noi molecule de ARN. Are şi acţiune imunodepresivă.

Ansamicinele au spectru larg de acţiune; sunt preparate de prima linie în tratamentul tuberculozei. Spectrul antibacterian include: Mycobacterium tuberculosis, micobacterii atipice de diverse tipuri, coci gram-pozitivi: stafilococi (inclusiv meticilinorezistenţi), pneumococi (inclusiv tulpinile polirezistente), streptococi; coci gram-negativi: meningococi, gonococi; *Brucella spp., Chlamydia trachomatis; Legionella*; bacili gram-pozitivi: *Clostridium Spp., Bacillus anthraci.* Mai puţin sensibile sunt unele bacterii gram-negative. În condiţii de monoterapie, la rifampicine, repede se dezvoltă rezistenţa. Din aceste considerente au indicaţii de administrare restrânse.

Indicaţii: tuberculoză pulmonară şi extrapulmonară (în asociere cu alte preparate antituberculoase); lepră (în asociere cu dapsonă); infecţii stafilococice (endocardită, osteomielită, artrită septică) în asociere cu alte antibiotice; bruceloză (în asociere cu doxiciclină); pneumonie cu Legionella (în asociere cu macrolide); pentru profilaxia meningitei meningococice (la persoanele ce s-au aflat în contact cu bolnavii sau pentru sterilizarea purtătorilor *N. meningitidis*).

Ansamicinele sunt contraindicate în caz de: hipersensibilitate la preparat; insuficienţă hepatică; insuficienţă renală; sarcină şi perioada de lactaţie.

Reacţii adverse: afectarea toxică a ficatului cu creşterea transaminazelor, hiperbilirubinemie; dereglări dispeptice – greţuri, vomă, diaree, anorexie, dureri abdominale; reacţii alergice – urticarie, edem Quincke, artralgii, febră; din partea SNC – cefalee, ataxie, dezorientare, confuzie; din partea rinichilor – nefrită interstiţială; reacţii imunoalergice – trombocitopenie, anemie hemolitică.

Pe fondalul tratamentului cu rifampicină, sputa, lacrimile, urina, masele fecale pot fi colorate în culoarea roşie, lentilele de contact, de asemenea, se pot colora.

Principalii reprezentanţi ai ansamicinelor sunt rifampicina şi rifabutina.

17.10. Streptograminele

Sunt o grupă de antibiotice antibacteriene din care se utilizează asocierea ***quinupristina/dalfopristina*** *(Synercid®).* Quinupristina este streptogramina B, iar dalfopristina este streptogramina A. Această asociere se face în proporţia 30/70. Mecanismul de acţiune constă în inhibarea sintezei de proteine bacteriene prin legarea antibioticului de subunitatea 50S a ribozomului bacterian. Se administrează numai intravenos în injecţii la 8 ore interval, dar mai frecvent în perfuzie. Se matabolizează hepatic prin conjugare. Doza la adult este de 7,5 mg/kg la 8 ore. Este un antibiotic activ faţă de *Legionella, Chlamidia, S. Pneumoniae, E. faecium.*

Se utilizează mai ales în infecţiile cu *E. faecium* rezistent la alte medicamente, inclusiv la vancomicină. Reacţiile adverse cele mai intâlnite sunt: flebite, durere la locul de administrare, artralgii şi mialgii.

17.11. Lipopeptidele

Sunt o grupă de medicamente descoperite în urmă cu circa 25 de ani și care au o origine naturală. Din această grupă se utilizează daptomicina care este o lipopeptidă ciclică extrasă din *Streptomyces roseosporus.*

Daptomicina este un antibiotic bactericid. Mecanismul său de acțiune constă în legarea de membrana bacteriană și, consecutiv, legării se produce perturbarea depolarizării membranare, pierderea potențialului membranar și moartea bacteriei.

Spectrul de acțiune cuprinde germeni gram-pozitivi aerobi și anaerobi.

Se administrează pe cale parenterală, deoarece are o absorbție foarte scazută dacă este administrată pe cale digestivă. Se utilizează, mai ales, în infecțiile pielii și țesuturilor moi provocate de *S. aureus* meticilinorezistent (tab. 71). Față de *E.faecalis* are o eficiență asemănătoare cu vancomicina. Cele mai importante *reacții adverse* sunt: neuropatie periferică cu degenerarea axonală (care apare uneori la doze mari) și leziuni ale unor fibre musculare cu apariția unei miopatii specifice.

Tabelul 71

Antibioticele

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Benzilpenicilina sodică Benzylpenicillinum-natrium	Pulbere uscată parenterală în flacoane, câte 250000, 500000, 1.000000, 5.000000 și 10.000000 UA.	Se dizolvă în apă pentru injecții sau soluție izotonică de clorură sodică sau soluție 0,25% de procaină. Intramuscular, fiecare 4-6 ore. Doza pentru o dată - 5.000000 UA și mai mult. Intravenos, câte 2.000000-5.000000 UA (în 100-200 ml soluție izotonică de clorură sodică sau glucoză) de 1-2 ori pe zi (de asociat cu administrare intramusculară).
2.	Benzatin benzilpenicilină Benzathini Benzylpenicillinum	Pulbere uscată parenterală în flacoane, câte 300000, 600000, 1.2000000 și 2.400000 UA.	Conținutul flaconului se dizolvă în 5 ml de solvent. Numai intramuscular o dată în lună. Înainte de administrare flaconul se agită minuțios.
3.	Fenoximetilpenicilină Phenoxymethyl-penicillinum	Comprimate, câte 0,1; 0,25 și 0,5 g. Comprimate, câte 400000 și 800000 UI. Flacoane, sirop, câte 60 ml (5 ml – 400000 UI).	Câte 2 comprimate (și mai mult) de 4-6 ori pe zi cu ½-1 oră înainte de masă. De dozat conform instrucțiunii (cu lingurița de măsură).

4.	Ampicilină Ampicillinum	Comprimate (capsule), câte 0,125 (solubile), 0,25 şi 0,5 g. Flacoane (pulbere, granule), câte 5,0; 10,0; 18,0 şi 30,0 g. Flacoane, câte 0,25; 0,5; 1,0 şi 2,0 g de substanţă uscată. Flacoane câte 5,0 g substanţă uscată.	Intern, câte 2 comprimate (capsule) de 4-6 ori pe zi (până la mese). Intramuscular (conţinutul flaconului se dizolvă în 2 ml de solvent), câte 0,2-0,5 g de preparat de 4-6 ori pe zi. Intravenos (conţinutul flaconului se dizolvă în 250-500 ml soluţie izotonică de NaCl) prin perfuzie. Intravenos (conţinutul flaconului se dizolvă în 250-500 ml soluţie izotonică de clorură de sodiu) prin perfuzie.
5.	Amoxicilină Amoxicillinum	Comprimate (capsule), câte 0,125; 0,25; 0,375; 0,5; 0,75 şi 1,0 g. Flacoane (pulbere pentru prepararea suspensiei – 125 mg/5ml şi 250 mg/5ml). Flacoane, pulbere câte 0,5 şi 1,0 g.	Intern, câte 0,5-1,0 de 2-3 ori pe zi. Intramuscular (conţinutul flaconului se dizolvă în 5 ml de solvent ataşat), câte 1,0 g de 2 ori pe zi. Intravenos (conţinutul flaconului se dizolvă în 100-200 ml soluţie 0,9% de clorură de sodiu), câte 2,0 g (până la 12,0 g) pe zi prin perfuzie.
6.	Carbenicilină Carbenicillinum	Flacoane, pulbere câte 1,0 şi 2,0 g.	Intramuscular (conţinutul flaconului se dizolvă în 2 ml apă injectabilă) câte 1,0-4,0 de 4-6 ori pe zi. Intravenos conform instrucţiunii ataşate.
7.	Cefalexină Cefalexinum	Comprimate (capsule), câte 0,25; 0,5; şi 1,0 g. Pulbere în flacoane pentru prepararea suspensiei – 125 mg/5 ml şi 250 mg/5 ml).	Câte 1-2 comprimate (capsule) de 4 ori pe zi. Intern (de dizolvat şi dozat conform instrucţiunii ataşate).
8.	Cefradin Cefradinum	Capsule, câte 0,5 g. Pulbere în flacoane, câte 1,0 g.	Câte 1 capsulă de 4 ori pe zi (sau 2 capsule de 2 ori pe zi). Intramuscular (conţinutul flaconului se dizolvă în 4 ml apă injectabilă), câte 0,5-1,0 g de 4 ori pe zi. Intravenos (conţinutul flaconului se dizolvă în 10 ml apă injectabilă) lent, câte 0,5-1,0 g de 4 ori pe zi.

9.	Cefuroxim Cefuroximum	Flacoane, pulbere, câte 0,25; 0,75 şi 1,5 g.	Intramuscular (intravenos), câte 0,75-1,5 g de 3-4 ori pe zi (conform instrucţiunii).
10.	Sulfat de gentamicină Gentamicini sulfas	Flacoane, pulbere, câte 0,8g. Fiole, soluţie 2%; 4% şi 6% câte 1 ml şi 2 ml. Unguent (cremă) 0,1% şi 0,3% câte 10,0; 15,0 şi 25,0 g. Aerosol 0,1%, câte 140 ml. Colir 0,3%, câte 1,5 ml şi 10 ml.	Intramuscular (conţinutul flaconului se dizolvă în 2 ml apă injectabilă), câte 1 ml de 2-3 ori pe zi. Intravenos, câte 1 ml de 2-3 ori pe zi. De aplicat pe porţiunea afectată de 2-3 ori pe zi. De aplicat pe porţiunea afectată de 3-4 ori pe zi. Câte 1-2 picături în sacul conjunctival de 3-4 ori pe zi.
11.	Eritromicină Erythromycinum	Comprimate (capsule), câte 0,1; 0,2; 0,25 şi 0,4 g. Comprimate, câte 0,5 g. Pulbere în flacoane (cu volum de 60 ml şi 100 ml) pentru prepararea suspensiei. Unguent oftalmic 1%, câte 3,0 şi 7,0 g. Unguent 1% şi 2%, câte 15,0; 20,0 şi 30,0 g. Flacoane, soluţie 4%, câte 30 ml şi 100 ml.	Câte 1-2 comprimate (capsule) de 0,25-0,5 g de 4-6 ori pe zi (cu 1-1½ ore înainte de mese). Câte 1 comprimat de 4 ori pe zi (în timpul mesei, nemestecând). Intern (de dizolvat şi de dozat conform instrucţiunii). Retropalpebral de 3-5 ori pe zi. Pe porţiunile afectate ale pielii de 2-3 ori pe zi. Pe porţiunile afectate ale pielii de 2-3 ori pe zi.
12.	Claritromicină Clarithromycinum	Comprimate, câte 0,25 şi 0,5 g. Flacoane, pulbere câte 0,5 g.	Câte 1-2 comprimate de 2 ori pe zi. Intravenos, o dată pe zi (conform instrucţiunii).
13.	Azitromicină Azithromycinum	Comprimate, câte 0,125 şi 0,5 g. Capsule, câte 0,25 g. Pulbere în flacoane pentru prepararea suspensiei 100 mg/5 ml şi 200 mg/5 ml.	Prima zi – 0,5 g o dată pe zi, de la a 2-a zi până la a 5-a zi – 0,25 g o dată pe zi (cu 1 oră înainte sau peste 2 ore după mese). Intern (de dizolvat şi de dozat conform instrucţiunii).

14.	Doxiciclină Dixycyclinum	Capsule, câte 0,05 g. Comprimate (capsule), câte 0,1 şi 0,2 g. Flacoane, sirop 1% câte 60 ml. Flacoane, pulbere, câte 0,1 şi 0,2 g.	Câte 2 capsule o dată pe zi (după mese). Câte 1 comprimat (capsulă) o dată pe zi (după mese). Câte 1-2 linguriţe o dată pe zi. Intramuscular (conţinutul flaconului se dizolvă în 100-200 ml soluţie de 0,9% de clorură de sodiu) prin perfuzie de 1-2 ori pe zi.
15.	Clindamicină Clindamycinum	Capsule, câte 0,075; 0,15 şi 0,3 g. Fiole, soluţie 15%, câte 2 ml; 4 ml şi 6 ml. Cremă (gel) 1%, câte 30,0 g. Cremă 2%, câte 20,0 g şi 40,0 g. Supozitoare vaginale, câte 0,1 g.	Câte 1-2 capsule de 4 ori pe zi. Intramuscular câte 2 ml de 2 ori pe zi. Intravenos, câte 2 ml (cu 50 ml soluţie de 0,9% de clorură de sodiu) prin perfuzie de 2 ori pe zi. Pe porţiunile afectate ale pielii (strat subţire) de 2 ori pe zi. Intravaginal, câte 5,0 g înainte de somn. Câte 1 supozitor intravaginal înainte de somn.
16.	Vancomicină Vancomycinum	Pulbere în fiole (flacoane), câte 0,5 şi 1,0 g.	Numai intravenos, câte 0,5 g (cu 250 ml soluţie izotonică de clorură de sodiu) de 4 ori pe zi sau câte 1,0 g de preparat (cu 500 ml de solvent) de 2 ori pe zi.
17.	Polimixina B Polymyxinum B	Flacoane, pulbere, câte 250000 UA (0,025 g) şi 500000 UA (0,05 g).	Intramuscular (conţinutul flaconului se dizolvă în 1-2 ml soluţie 0,5-1% de procaină), câte 1-2 ml de 3-4 ori pe zi. Intravenos (conţinutul flaconului se dizolvă în 200-300 ml soluţie 5% de glucoză) prin perfuzie de 2 ori pe zi.
18.	Ofloxacină Ofloxacinum	Comprimate, câte 0,1 şi 0,2 g. Flacoane, soluţie 0,2% câte 100 ml. Supozitoare vaginale, câte 0,15 g.	Câte 1-2 comprimate de 2 ori pe zi (pe stomacul gol, nemestecând). Intravenos (cu 250 ml soluţie 5% de glucoză) prin perfuzie câte 100 ml. Câte 1 supozitor intravaginal înainte de somn.

Capitolul XVIII. CHIMIOTERAPICELE ANTIMICROBIENE CU STRUCTURĂ CHIMICĂ DIVERSĂ

Chinolonele antibacteriene

Sunt derivaţi de 4-chinolonă, care administraţi oral au acţiune antibacteriană (tab. 72).

Clasificarea chinolonelor se face în funcţie de momentul apariţiei, în:

- **generaţia I: acid nalidixic;**
- **generaţia II**: acid oxolinic, acid pipemidic, cinoxacină, rosoxacină;
- **generaţia III**: ciprofloxacină, ofloxacină, pefloxacină, norfloxacină, lomefloxacină, floroxacină, enoxacină.

O altă clasificare se consideră:

- chinolone „**vechi**": acid nalidixic, acid oxolinic, acid pipemidic, cinoxacină;
- chinolone „**noi**": **fluorochinolone**:
  - **monofluorochinolone**: ciprofloxacină, norfloxacină, enoxacină, ofloxacină, nefloxacină;
  - **difluorochinolone**: difloxacină, lomefloxacină, sparfloxacină;
  - **trifluorochinolone**: fleroxacină.

Reprezentantul principal, **acidul nalidixic (Negram[R])** se excretă rapid în urină unde realizează concentraţii active, fără a avea efecte antibacteriene sistemice. Are acţiune ***bactericidă*** asupra majorităţii germenilor gram-negativi ce produc infecţii urinare, dar nu este eficace pe *Pseudomonas* şi germenii gram-pozitivi. Poate fi, de asemenea, eficace pe unele tulpini de *E. coli, Enterobacter, Klebsiella şi Proteus*. Acţionează prin *inhibarea ADN-girazei bacteriene* şi îndeosebi a *ADN-topoizomerazei II*, consecinţa fiind alterarea funcţiei ADN cu oprirea diviziunii celulare şi moartea germenilor sensibili.

Actualmente se folosesc analogi sintetici fluorinaţi ai acidului nalidixic – **fluorochinolone**.

Spectrul antibacterian este diferit, în funcţie de generaţia din care fac parte:

- chinolonele „vechi" (acid nalidixic), au spectru antibacterian îngust, care cuprind doar unii bacili gram-negativi aerobi;
- chinolonele „noi", fluorochinolonele, au spectru antibacterian larg, care cuprind:
  - coci gram-pozitivi: *Staphilococcus aureus şi Staphilococcus epidermidis* (tulpini sensibile la meticilină); streptococul este mai puţin sensibil;
  - coci gram-negativi: *Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis;*
  - bacili gram-negativi: *E. coli, Salmonella, Shigella, H. influenzae, Moraxella, Legionella, Pseudomonas aeruginosa*;

- chlamidii: *Chlamidia trachomatis*;
- micoplasme: *Mycoplasma pneumoniae*;
- micobacterii: *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium kansasii*, sunt moderat sensibili.

Indicaţii:

Fluorochinolonele sunt indicate în tratamentul infecţiilor cu germeni sensibili:

- infecţii urinare necomplicate şi complicate, inclusiv cu *Pseudomonas aeruginosa;*
- prostatită bacteriană;
- profilaxia cistitei recurente la femei;
- infecţii cu *N. gonorrhoeae*, inclusiv cu germeni rezistenţi la penicilină: uretrită, proctită, faringită, cervicită (o singură doză administrată rezolvă aceste infecţii în proporţie de 100%);
- infecţii gastrointestinale: diareea călătorilor, gastroenterită cu Salmonella, dizenteria bacilară, febră tifoidă;
- infecţii pulmonare: episoade acute ale bronşitei cronice, exacerbări ale fibrozei chistice; pneumonii nosocomiale (se asociază cu o aminoglicozidă când este suspectat *Pseudomonas aeruginosa*);
- osteomielită cronică;
- infecţii ale pielii cu bacili gram-negativi;
- pentru prevenrea infecţiilor cu bacili gram-negativi la bolnavi neutropenici;
- tuberculoză pulmonară: ofloxacină, ciprofloxacină.

În stomatologie fluorochinolonele se utilizează sistemic în procesele infecto-inflamatorii grave în regiunea maxilofacială.

Reacţiile adverse sunt rare, fluorochinolonele fiind bine suportate:

- aparatul digestiv: greaţă, vomă, diaree, rar colită cu *Clostridium difficile;*
- SNC: convulsii, delir, halucinaţii;
- reacţii alergice: erupţii cutanate pruriginoase, fotosensibilizare (pefloxacina şi fleroxacina), urticarie, edem angioneurotic, reacţii anafilactice, vasculită;
- sânge: leucopenie, eozinofilie;
- alte reacţii adverse (rare): cristalurie, hematurie, nefrită interstiţială, insuficienţă renală acută;
- eroziuni şi leziuni la nivelul cartilagelor de creştere, evidenţiate la animale de laborator (de aceea se folosesc cu prudenţă la copii mici).

Nitrofuranii şi metenamina

Nitrofurantoina este un derivat de 5-nitrofuran cu acţiune *bacteriostatică* asupra majorităţii germenilor gram-pozitivi şi gram-negativi din infecţiile urinare. Se absoarbe rapid după administrare orală şi se excretă rapid în urină, unde realizează concentraţii active. Este utilizat în tratamentul infecţiilor urinare acute, câte 100 mg la 6 ore administrate după mese, sau pentru profilaxia de durată a infecţiilor urinare cronice recurente, câte 100 mg/zi.

Nitrofuralul este activ față de bacteriile gram-pozitive și gram-negative. Se utilizează numai topic pentru gargarizare, spălături ale plăgilor, inclusiv purulente (soluție apoasă 1:5000, soluție alcoolică 1:1500, unguent 0,2%).

În stomatologie se folosește pentru antisepsia mucoasei bucale, buzunarelor parodontale, cavităților cariate, canalelor radiculare și plăgilor infectate.

Furazolidona este un derivat nitrofuranic activ ca antibacterian în infecțiile tubului digestiv.

Metenamina este un antiseptic al căilor urinare care acționează prin eliberarea de formaldehidă în urina acidă. După administrare orală se elimină rapid în urină. Proteusul, care alcalinizează urina prin eliberarea hidroxidului de amoniu din uree, este rezistent la acțiunea metenaminei. Este *indicată* în infecții urinare cronice, în special la bolnavii cu sondă vezicală.

În stomatologie se folosește în asociere cu trimecaină sub formă de aplicații în procesele patologice ale mucoasei bucale însoțite de dureri pronunțate (exemplu, stomatita ulceroasă etc.).

Tabelul 72

Substanțele antimicrobiene cu structură chimică diversă

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Ofloxacină Ofloxacinum	Comprimate obducte, câte 0,2 g	Peroral, câte 0,2 g (1 comprimat) de 2 ori în zi.
2.	Ciprofloxacină Ciprofloxacinum	Comprimate obducte, 0,25; 0,5; 0,75 g. Flacoane 50 și 100 ml Fiole, sol. 1%-10 ml	Peroral, câte 0,125-0,5 g de 2 ori în zi. Intravenos, câte 0,1; 0,2 g. Conținutul preparatului se dizolvă în sol. izotonică NaCl sau sol. 5% glucoză.
3.	Clorchinaldol Chlorquinaldolum	Comprimate obducte, 0,1 g Comprimate pentru copii, 0,03 g Granule, 0,5 și 1,0 g	Intern, câte 0,2 g de 3 ori pe zi.
4.	Nitroxolină Nitroxolinum (5-NOK)	Comprimate, 0,05 g	Intern, câte 2 comprimate 4 ori pe zi.
5.	Nitrofural (Furacilina) Nitrofuralum	Pulbere, comprimate pentru administrare internă, câte 0,1 g și pentru pregătirea soluțiilor, câte 0,02 g. Unguent, 0,2%.	Intern, câte 0,1g de 3-5 ori pe zi. Extern, soluție 0,02% și unguent 0,2%.
6.	Furazolidon Furazolidonum	Comprimate, câte 0,05 g	Intern, câte 1-2 comprimate de 4 ori pe zi.
7.	Nifuroxazidă Nifuroxazidum	Comprimate, 0,1 g, suspenzie pentru uz intern 220 mg/5ml, flacon 90 ml	Câte 2 comprimate de 4 ori pe zi sau 5 ml suspenzie de 4 ori pe zi.
8.	Dioxidină Dioxydinum	Soluție 1% în fiole 10 ml pentru uz topic, soluție 0,5%, fiole 10 și 20 ml pentru utilizare i/v, unguent, 5% în tuburi 25 și 50 g	Local și pentru introducerea în cavități soluție 1%, i/v soluție 0,5%; unguentul se aplică pe plăgi, piele.

Capitolul XIX. CHIMIOTERAPICELE ANTIFUNGICE

Actualmente sunt cunoscute mai mult de 400 tipuri de ciuperci, care pot provoca la om boli micotice – micoze. În ţara noastră se întâlnesc numai unii germeni micotici. Ca surse de contaminare poate fi mediul ambiant (solul, plantele etc.), oamenii bolnavi, animalele domestice. Infectarea are loc prin pielea lezată, tractul gastrointestinal, căile respiratorii şi genitaliile externe. Totodată, pe pielea omului, în căile respiratorii superioare, tubul digestiv saprofitizează permanent germenii potenţiali ai unui şir de micoze, mai ales, ciupercile *Candida*. Condiţie hotărâtoare a transformării florei saprofite în patogenă este scăderea rezistenţei organismului în imunodeficienţe (boli grave, utilizarea hormonilor şi citostaticelor, unor antibiotice).

În dependenţă de localizare micozele se subdivid în două grupe:

1. *Micozele superficiale* – afectarea pielii, unghiilor, părului, mucoaselor externe (cavităţii bucale, faringiene, ochilor, organelor sexuale externe). Micozele superficiale sunt mai răspândite şi devin cauza a 4-10% din adresările primare la dermatolog. Ele sunt provocate de dermatomicete (epidermofiţie, tricofiţie, microsporie), ciupercile *Candida* (candidoze), mucegaiuri (aspergiloză etc.). Dacă este accesibilă acţiunea directă asupra porţiunilor lezate, ea trebuie considerată ca preferabilă şi obligatorie, însă această metodă poate fi insuficientă şi, în acest caz, se suplimentează cu administrarea perorală a preparatelor respective.

2. Micozele profunde sau sistemice se manifestă prin lezarea organelor interne: pulmonilor, ficatului, aparatului osteoarticular, nodulilor limfatice, tractului gastrointestinal, creierului şi meningelor, procesului generalizat de tipul sepsisului. Micozele sistemice se întâlnesc cu mult mai rar şi se supun dificil tratamentului. Mai mult de jumătate din ele (după unele date până la 75%) este rezultatul activizării *Candidei* (pseudolevuri) saprofite. Cu mult mai rar micozele sunt produse de ciuperci mai specifice precum agenţii de coccidioidoză, criptococoză, sporotricoză, histoplasmoză, blastoplasmoză etc.

Antifungicele (antimicoticele) sunt medicamente din diverse grupe (antibiotice sau preparate sintetice), care au acţiune fungicidă sau fungistatică. Sunt folosite în administrarea sistemică, în micozele sistemice sau în aplicare locală, în micozele localizate, inclusiv la nivelul cavităţii bucale. Pot intra în componenţa unor ape bucale folosite în stomatologie pentru prevenirea candidozei orale sau ca alternativă la tratamentul cu antifungice convenţionale (tab. 73).

Clasificarea antifungicelor după structura chimică

A. Antibiotice antimicotice: grizeofulvină, nistatină, levorină, natamicină, amfotericină B, amfoglucamină.

B. Antimicotice de sinteză:

1. Derivați de imidazol: ketoconazol, miconazol, clotrimazol, econazol, izoconazol, tioconazol, oxiconazol, bifoconazol, sulconazol etc.
2. Derivați de triazol: fluconazol, itraconazol, terconazol;
3. Acizii grași: acidul undecilenic, undecilenatul de zinc;
4. Alilaminele: naftifină, terbinafină;
5. Morfoline: amarolfină;
6. Tiocarbanilidele halogenate: fluonilidă;
7. Acizi fenoli: buclosamidă
8. Diverse structuri: tolnaftat, tolciclat, ciclopiroxolamină, flucitozină, caspofungină etc.

Clasificarea antimicoticelor după modul de administrare

I. **Exclusiv local**: econazol, izoconazol, bifonazol, tioconazol, naftifină, tolnaftat, tolciclat, amarolfină, ciclopiroxolamină, acid undecilenic, iod, rezorcină, acid salicilic, biclosomidă, fluonilidă, clemizol, terconazol, oxiconazol.

II. **Exclusiv sistemic**: grizeofulvină, itraconazol, fluconazol, voriconazol, flucitozină.

III. **Local și sistemic**: ketoconazol, terbinafină, amfotericina B, miconazol, natamicină, nistatină, clotrimazol.

Tabelul 73

Clasificarea principalilor agenți antimicotici după mecanismul de acțiune

Mecanismul de acțiune	*Agentul antifungic*		*Calea de administrare*
Dezorganizează membrana celulară fungică	Poliene	Amfotericina B	i.v., local (nu se absoarbe digestiv)
		Nistatină	local, pe cale bucală * (nu se absoarbe digestiv)
		Natamicină	local
	Azoli	Ketoconazol	intern, local
		Clotrimazol	local; pe cale bucală *
		Miconazol	intern; local; pe cale bucală
		Itraconazol	intern
		Fluconazol	intern
	Alilamine	Terbinafină	intern, local
Inhibă mitoza celulelor fungice	Grizeofulvină		intern
Inhibă sinteza ADN fungic	Flucitozină		intern

Notă: * - administrarea se face sub formă de pastile pentru supt
(după I.C. Constantinescu, 2000)

Clasificarea antifungicelor după indicațiile pentru administrare

I. Medicamentele utilizate în candidomicoza tractului gastrointestinal (comprimate, capsule, caramele): nistatină, levorină, natamicină, amfoglucamină, dequaliniu, Lariprontᴿ (componența: dequaliniu, lizocim), ketoconazol, miconazol, fluconazol, itraconazol, flucitozină.

II. Medicamentele utilizate în afecțiunile micotice ale pielii și fanerelor cutanate: grizeofulvină (comprimate, liniment), natamicină (comprimate, cremă), ketoconazol (comprimate, unguent, șampon), itraconazol (capsule), terbinafină (lamisil) (comprimate, unguent, cremă), nistatină (unguent), levorină (unguent), levorină-sodică (soluție, unguent, cremă, loțiune), Pimafucortᴿ (componența: natamicină, neomicină, hidrocortizon), clorură de dequaliniu (unguent), soluție Nitrofunginaᴿ (componența: 2-clor-4nitrofenol, trietilenglicol, alcool etilic), clotrimazol (unguent, cremă, soluție), izoconazol (unguent, cremă), cremă Travocortᴿ (componența: izoconazol, deflucortolon), ketoconazol (unguent, cremă), miconazol (cremă), bifonazol (unguent, gel, soluție), econazol (cremă, gel, loțiune, spray), tioconazol (cremă), oxiconazol (cremă), naftifină (soluție, cremă), ciclopirox (cremă, soluție), unguent Zincundanᴿ (componența: acidul undecilenic, undecilanatul de zinc, anilidul acidului salicilic), unguent Undecinᴿ (componența: acidul undecilenic, undecelinatul de cupru), unguent Micoseptinᴿ (componența: acidul undecilenic, undecilenatul de zinc), octicid (unguent, soluție alcoolică), tolnaftat (unguent, pudră), anmarină (gel), tolciclat (pastă, cremă), riodoxol (unguent), amorolfină (cremă), niclofen (soluție), hexetidină (soluție, aerosol).

III. Medicamentele utilizate în afecțiunile micotice ale vaginului: nistatină (supozitoare, comprimate vaginale), capsule Poliginaxᴿ (componența: nistatină, neomicină, polimixină B), levorină sodică (soluție), natamicină (supozitoare), clotrimazol (cremă, comprimate vaginale), izoconazol (supozitoare), ketoconazol (supozitoare), miconazol (supozitoare, comprimate vaginale), econazol (cremă, supozitoare), ciclopirox (supozitoare, cremă, soluție) (tab. 74).

IV. Medicamentele utilizate în micozele sistemice: amfotericina B (soluție injectabilă i.v.), amfoglucamină (comprimate), micoheptină (comprimate), ketoconazol (comprimate), miconazol (soluție injectabilă i.v.), fluconazol (comprimate, soluție injectabilă i.v.), itraconazol (capsule), flucitozină (comprimate, soluție injectabilă i.v.).

Alegerea preparatului pentru tratamentul micozei depinde de natura germenului (ciupercei), localizarea procesului și farmacocinetica substanței.

Amfotericina B este o macrolidă polienică, care se leagă de sterolii din membrana celulei fungice (mai ales de ergosterol), determinând creșterea permeabilității membranei, urmată de scurgerea în exterior a diferitelor molecule mici și macromolecule, a unor ioni din interiorul celulei, fapt ce duce la moartea sau inhibarea multiplicării celulei. Este activă pe: *Candida, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum* și pe diferite specii de *Aspergillus, Blastomices, Coccidioides* etc.

Amfotericina B posedă şi proprietăţi imunostimulatoare asupra imunităţii umorale şi celei celulare.

Indicaţii: se administrează obişnuit intravenos, ca tratament de elecţie al infecţiilor micotice sistemice rapid progresive la bolnavii imunodeprimaţi (bolnavi de SIDA), candidozele sistemice, histoplasmoză, aspergiloză, septicemie şi endocardită cu *Candida*, criptococoză etc., poate fi, de asemenea, administrată în lichidul cefalorahidian, în caz de meningită fungică. În candidozele cutaneo-mucoase se poate administra local, în concentraţie de 3%. În candidozele intestinale se pot folosi pastile orale, întrucât nu se absoarbe digestiv.

În ***practica stomatologică*** amfotericina B se foloseşte pentru tratamentul infecţiilor micotice ale mucoasei orofaringiene (candidoză atrofică acută, candidoză cronică hiperplazică, stomatită indusă de proteză dentară) – pastile sau suspensie pentru administrare bucală, 10-100 mg la 6 ore, timp de cel puţin 2 săptămâni. Pentru tratamentul cheilitelor angulare se poate folosi un unguent cu amfotericina B în concentraţie de 3%, care se aplică de 2-4 ori pe zi. Pentru tratamentul candidozelor cutanate se folosesc loţiuni sau creme cu amfotericină de 3%.

Ca reacţii adverse poate produce febră (precedată eventual de hipotensiune, tahicardie, dispnee, frison) – apare frecvent la începutul tratamentului, apoi cedează spontan sau după administrarea de hidrocortizon; azotemie (apare la 80% din pacienţi, este tranzitorie, mai severă la cei cu funcţie renală compromisă şi dependentă de doză); anemie hipocromă normocitară reversibilă la suspendarea tratamentului; flebită la locul de injectare; mai pot apare vomă, anorexie, artralgii, mialgii, cefalee, aritmii cardiace. Cea mai redutabilă reacţie adversă este reprezentată de afectarea toxică a tubilor renali, lent reversibilă la suspendarea tratamentului şi manifestată la majoritatea indivizilor prin hematurie, cilindrurie, hipomagneziemie şi hipokaliemie cu acidoză (modificări ECG, slăbiciune musculară), valori crescute ale creatininei şi ureei în sânge.

Este contraindicat în boli renale, hepatice, bolile sistemului sanguin şi diabetul zaharat.

Amfoglucamina este un amestec de amfotericină B cu N-metilglucamină. După spectrul antifungic corespunde amfotericinei B. Este eficientă la utilizarea internă şi se suportă relativ bine.

Indicaţii: candidoza tractului gastrointestinal, la purtători de *Candida* intestinală, candidoza organelor interne, formele cronice şi granulomatoase diseminate de candidoză, de asemenea, în coccidioidoză, criptococoză, blastomicoză etc.

În stomatologie se foloseşte în candidoza cronică a cavităţii bucale.

Se administrează peroral adulţilor câte 200 000 UA de 2 ori pe zi după mese, doza maximă alcătuieşte până la 500 000 UA. Cura de tratament în formele localizate alcătuieşte 10-14 zile, în formele generalizate – până la 3-4 săptămâni. La necesitate cura se poate repeta peste 5-7 zile.

Contraindicaţii ca şi în cazul amfotericinei B.

Flucitozina (5-fluorcitozina) este un derivat de pirimidină fluorată (înrudită cu fluorouracilul şi floxuridina). Exercită acţiune fungistatică, spectru relativ îngust, care cuprinde: majoritatea tulpinilor de *Cryptococcus neoformans*; o parte a tulpi-

nilor speciilor de *Candida*; unele tulpini de *Aspergillus*; genurile *Clodosporium* și *Phialophora* (ciuperci inferioare), agenții cromoblastomicozelor.

Mecanismul de acțiune: flucitozina pătrunde în celula fungilor sensibili cu ajutorul unei permeaze citozin sensibile. În celulă are loc dezaminarea flucitozinei în 5-fluorouracil (5-FU), care funcționează apoi ca un antimetabolit, împiedicând sinteza ADN. Totodată, 5-FU este metabolizat în nucleotidul 5-fluorouracil-ribozo-monofosfat, numit acid 5-fluorouridilic (5-FUMP), care apoi parcurge două căi diferite: 1) o parte este incorporată în ARN-ul fungic, unde probabil are un efect toxic inhibând sinteza proteică a fungilor; 2) altă parte este transformată în deoxinucleotidul 5-fluorodeoxi uridin monofosfat, numit și acid 5-fluorodeoxiuridilic (5-FdUMP). Ultimul este un deoxinucleotid fals - un inhibitor puternic al timidilatsintetazei, enzimă care transformă deoxiuridin monofosfatul în deoxitimidin monofosfat (dTMP), numit și acid timidilic, un component esențial al ARN-ului.

Indicații: candidoze (urinare, septicemii, granuloame); criptococoze (pulmonare, meningeale); aspergiloze (limitat, numai anumite forme); cromoblastomicoze. Nu se administrează singură, pentru că fungii dezvoltă rapid rezistență. Se administrează împreună ca amfotericina B, această asociere fiind tratamentul de elecție în meningita cu *Candida*. La bolnavii cu insuficiență renală este necesară scăderea dozelor. Se administrează intern.

Reacții adverse: deprimă funcția măduvei osoase, provocând leucopenie și trombocitopenie; poate provoca enterocolită severă (rar); crește nivelul seric al enzimelor hepatice (efect reversibil); mai pot fi frecvent greață și diaree, mai rar vomă; erupții maculopapulare, alopecie (în doze mari).

Nistatina este antibiotic polienic extras din culturile de *Streptomices nourei*. Din punct de vedere structural și al mecanismului de acțiune, este asemănătoare amfotericinei B. Administrată oral, se absoarbe în cantități mici, insuficient pentru acțiune sistemică; nu este inactivată în tubul digestiv; se elimină prin fecale în majoritate nemetabolizată; după administrare topică (piele, mucoase) nu se absoarbe.

Acțiunea antimicotică se realizează prin mecanism asemănător amfotericinei B.

Spectrul antimicotic (îngust), cuprinde fungi implicați în micoze superficiale (levuri și fungi imperfecți): *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporum audouini*. *Epidermophyton*, *Tricophyton*, este inactivă față de actinomicete și bacterii.

Indicații: candidoze cutaneomucoase, bucofaringiene, vulvovaginale, digestive, tricofiție, ptiriazis versicolor. Pentru tratamentul candidozei orofaringiene se folosesc 4-6 ml suspensie de 4 ori/zi, la adult, instruind bolnavul să țină un timp oarecare suspensia în cavitatea bucală, apoi să-l înghită pentru a trata eventuala infecție a faringelui posterior și esofagului. Se mai poate folosi sub formă de pastile bucale a câte 100000 sau 500000 U.I., câte o pastilă la 6 ore, timp de cel puțin 2 săptămâni.

În administrare *internă*, nistatina este folosită pentru a scădea colonizarea intestinului cu *Candida*, astfel încât să se protejeze pacienții imunodeprimați de apariția candidozei gastrointestinale.

Medicamentul este bine tolerat, rar apar fenomene de intoleranță digestivă (greață, vomă, diaree).

Natamicina este extrasă din culturile de *Streptomyces notalensis*. Se absoarbe redus după administrarea orală.

Manifestă proprietăţi antifungice cu spectru larg: levuri şi dermatofiţi, de asemenea, *Aspergillus*.

Indicaţii: oral în candidoza intestinală; local în candidoză, tricomonază, cheratită fungică, micoze respiratorii (inhalator).

Reacţii adverse: în general este bine suportată. Administrată oral poate produce greaţă, vomă, anorexie, diaree; administrată local uneori iritaţii.

Grizeofulvina este un fungistatic, acţionând prin *legarea de proteinele microtubulare cu distrugerea fusului mitotic şi inhibarea mitozei*. Se depune în celulele precursoare cheratinocitelor şi persistă şi în cheratinocitele adulte pe care le face rezistente la acţiunea fungilor. Pe măsură ce cheratina infestată se descuamează, este înlocuită cu alta nouă, sănătoasă.

Se absoarbe aproape pe deplin din tubul digestiv şi pătrunde în straturile profunde ale pielii, matricele unghiilor, în partea pararadiculară a părului, protejând ţesuturile de afectarea micotică.

Este eficace pentru tratarea infecţiilor micotice ale pielii, părului şi unghiilor cu Microsporum, Epidermophyton şi Tricophyton, dar nu cu Candida. Se administrează intern. Tratamentul este îndelungat, întrucât grizeofulvina se acumulează în straturile superficiale ale epidermei în concentraţii fungicide numai peste 4-8 săptămâni. Absorbţia digestivă creşte în prezenţa grăsimilor alimentare. Doza obişnuită este de 500 mg – 1 g/zi, tratamentul durează o lună pentru micozele pielii şi părului, 6-9 luni pentru micozele unghiilor de la mână şi 1 an pentru micozele unghiilor de la picioare (care pot să nu răspundă la tratament).

Ca reacţii adverse poate produce: cefalee, care apare frecvent la începutul tratamentului, dar se remite spontan pe parcurs; nevrită periferică (rareori); albuminurie; neutropenie; fotosensibilitate cutanată; vertij, insomnie, dezorientare; anorexie, greaţă, vomă, diaree; reacţii alergice. În doze mari, medicamentul este teratogen şi cancerigen la animalele de laborator, de aceea nu este recomandată folosirea pentru infecţii locale uşoare care răspund la tratament local şi nici nu se administrează în primul trimestru de sarcină.

Levorina este un antibiotic antimicotic polienic. Este mai eficace decât nistatina în privinţa fungilor *Candida*.

Indicaţii: infecţii micotice ale mucoasei bucale, de asemenea, pentru prevenirea candidoinfecţiei secundare a cavităţii bucale.

Se utilizează local şi intern. Local se foloseşte la adulţi sub formă de suspensie apoasă (1:500) pentru clătiri bucale de 2-3 ori/zi pe parcursul a 15-20 zile. Este posibilă, de asemenea, întrebuinţarea câte 500000 UA, care se absorb timp de 10-15 min. Adulţilor li se administrează câte 1 comprimat 2-4 ori/zi; copiilor 3-10 ani – câte ¼ comprimat 3-4 ori/zi; 10-15 ani – câte ½ comprimat 3-4 ori/zi. Durata curei de tratament alcătuieşte 7-12 zile.

La utilizarea internă adulţilor li se administrează câte 500000 UA 2-4 ori/zi, copiilor până la 2 ani – câte 25000 UA/kgc/zi, 2-6 ani – 20000 UA/kgc/zi, după 6 ani – câte 200000-250000 UA de 3-4 ori/zi. Cura de tratament este de 7-12 zile. Intervalul între cure constituie 5-7 zile.

Unguentul cu levorină conține 500000 UA la 1 g. Se aplică pe porțiunile lezate ale buzelor, în regiunea cheilitelor 1-2 ori/zi 10-15 zile și mai mult. Se asociază cu utilizarea internă.

Levorina sodică se folosește local sub formă de inhalații de aerosol câte 15-20 de min de 1-3 ori/zi, timp de 7-10 zile.

Reacții adverse: posibil tulburări dispeptice și reacții alergice.

Contraindicații: bolile hepatice, ale tubului digestiv de natură nefungică, sarcina.

Imidazolii și **triazolii** au același spectru și mecanism de acțiune – *inhibă sinteza ergosterolului din membrana citoplasmatică*, inhibând astfel multiplicarea fungilor. Se pot folosi și topic. Triazolii sunt mai bine tolerați.

Ketoconazolul – derivat de imidazol, fungicid cu spectru larg, activ în micoze superficiale și sistemice, se absoarbe digestiv, absorbția fiind mai bună la pH-ul acid. Biodisponibilitatea scade dacă se administrează împreună cu medicamente antiacide. Se concentrează în keratinocite și fluidul vaginal. Nu pătrunde în lichidul cefalorahidian. Intră în competiție cu ciclosporina pentru metabolizarea hepatică, ca urmare crește concentrația plasmatică a acesteia, cu risc de nefrotoxicitate. De asemenea, crește efectul anticoagulantelor orale, rifampicina îi scade concentrația plasmatică cu până la 50%.

Este indicat (avantajos) în micozele cronice (efectul apare lent și este de durată) și mai puțin în cele acute. Micoze sistemice și de organ: blastomicoze; histoplasmoze; coccidioidoze; paracoccidioidoze; candidoze cutaneomucoase, orale, esofagiene, vaginale; micoze ale pielii, părului și mucoaselor rezistente la tratament local. Este indicat în astfel de lezări ale mucoasei bucale provocate de *Candida*, precum candidoza pseudomembranoasă acută, candidoza atrofică acută și cronică, candidoza hiperplastică.

Doza obișnuită este de 400 mg o dată/zi, la masă. Tratamentul are durată variabilă: 5 zile pentru vulvovaginită candidozică, 12 luni pentru histoplasmoză. Poate fi utilizat și local, în infecții fungice ușoare ale pielii, sub formă de cremă 2%. Durata tratamentului în candidoza mucoasei bucale și pielii alcătuiește 2-3 săptămâni.

Pentru profilaxia candidozei (de exemplu, în tratamentul cu antibiotice) adulților li se administrează câte 400 mg/zi, copiilor – 4-8 mg/kgc/zi.

Reacții adverse. Provoacă frecvent tulburări digestive (anorexie, greață, vomă, diaree) dependente de doză. Uneori – creșterea reversibilă a transaminazelor hepatice în ser, rar hepatită gravă; reacții alergice cutanate; tulburări endocrine, tulburări menstruale, ginecomastie, tulburări sexuale, azospermie; cefalee, vertij, rar fotofobie. Este teratogen la animalele de laborator, deci, trebuie evitat la femeile însărcinate. De asemenea, este contraindicat în intoleranța preparatului, bolile hepatice cronice și în perioade de alăptare.

Itraconazolul este un triazol antifungic sintetic cu spectru larg pentru utilizare sistemică. Acționează asupra dermatofitelor, de asemenea, asupra *Candida* (inclusiv, *C. albicans, C. glabrata, C. crusei*). Față de preparat sunt sensibile, de asemenea, *Cryptococcus neoformans, Aspergillus spp.* etc. Este mai bine tolerat decât ketoconazolul.

Indicații: micozele orofaringiene (inclusiv bolnavii imunocompromiși), cutanate, ochilor, candidoză vulvovaginală, de asemenea, în candidoze sistemice și alte micoze.

Se folosește în administrare internă. În candidoza cavității bucale adulților se administrează câte 100 mg o dată pe zi pe parcursul a 15 zile.

În alte micoze se indică câte 100-200 mg/zi timp de câteva săptămâni sau luni. Pentru prevenirea micozelor sistemice la imunocompromiși se folosesc câte 200 mg de 2 ori/zi.

Reacții adverse: din partea tractului gastrointestinal și ficatului – greață, dureri în abdomen, constipație, creșterea tranzitorie a activității transaminazelor hepatice, rar la utilizarea îndelungată – hepatită; sunt posibile: cefalee, vertij; în unele cazuri – neuropatie periferică, reacții alergice, dismenoree, hipokaliemie.

Fluconazolul este un triazol sintetic, care se absoarbe foarte bine când este administrat pe cale internă. Acționează asupra ciupercilor genului *Candida, Cryptococcus, Microsporium, Trichophyton.*

Indicații: se utilizează în candidozele sistemice și locale, inclusiv în candidoza mucoasei bucale, candidoza acută pseudomembranoasă, candidoza atrofică acută și cronică, candidoza hiperplastică. *Alte indicații:* criptococoză, coccidioidoză, lezările micotice ale tractului gastrointestinal, organelor genitale, pielii.

Este medicamentul de elecție pentru prevenirea infecțiilor candidozice orale și vaginale. Studii recente au arătat că are și proprietatea de a inhiba aderarea Candida la celulele epiteliului bucal.

Modul de administrare: în candidoza orofaringiană adulților se indică intern, câte 50-100 mg/zi. Durata tratamentului - 7-14 zile.

În candidoza atrofică a cavității bucale, legată de protezele dentare, se folosește câte 50 mg/zi timp de 14 zile în asociere cu antiseptice locale pentru prelucrarea protezelor. Copiilor, în candidoza mucoasei bucale se administrează intern în doză de 3 mg/kgc/zi; în prima zi poate fi indicată doza de atac – 6 mg/kgc/zi. Pentru prevenirea candidozei vaginale și orofaringiene la bolnavii cu SIDA se administrează câte 200 mg o dată/săptămână. Pentru tratamentul candidozei orale și esofagiene la bolnavii de SIDA se administrează 100-400 mg/zi.

Reacții adverse: preparatul se suportă bine. Mai des se observă reacții nedorite din partea tubului digestiv: greață, dureri în abdomen, meteorism. Uneori apar erupții cutanate. La bolnavii cu imunodeficiență sunt posibile modificări ai parametrilor sanguine, tulburări ale funcției hepatice și renale.

Contraindicații: hipersensibilitate la preparat, sarcina și alăptarea.

Clotrimazolul este un derivat de imidazol, are un spectru antimicotic larg, se permite utilizarea lui în candidamicoze, dermatomicoze cu infecție secundară etc. Afară de aceasta, posedă activitate antibacteriană (bacterii gram-pozitive) și antitrichomonazică. Clotrimazolul se folosește pentru tratamentul candidozei orofaringiene sub formă de pastile pentru supt a câte 10 mg. La 5% din pacienți s-a semnalat iritație gastrointestinală ușoară. Nu se absoarbe digestiv.

Se folosește și pentru tratamentul candidozei vaginale sub formă de comprimate vaginale (a câte 100 și 500 mg) sau sub formă de cremă de 1%, odată/zi, timp

de 7 zile. Este embriotoxic la animalele de laborator, de aceea este contraindicat la gravide. Pentru tratamentul micozelor cutanate se folosește sub formă de unguent, creme, loțiuni, spray-uri, pudre sau soluție cu concentrație de 1% de 2 ori/zi, timp de 3-6 săptămâni.

Reacții adverse: administrat pe piele, poate induce eritem, senzație de înțepături, edeme, urticarie, descuamare; administrat intravaginal, poate cauza senzație de arsură locală, crampe abdominale, erupții cutanate, urinare frecvente; administrat oral (se utilizează foarte rar): frecvent apare iritație gastrointestinală, cistită, dizurie, leucopenie, creșterea transaminazelor hepatice, depresie, halucinații; administrat bucal (bomboane pentru supt), poate produce iritația mucoasei.

Miconazolul este derivat de imidazol, fungicid cu spectru antimicotic larg.

Se utilizează, mai ales, topic, rar - oral sau în perfuzie intravenoasă. Topic - sub formă de creme, geluri, loțiuni, pudre (în concentrații de 2-4%), comprimate sau supozitoare vaginale (100-200 mg); 1-2 administrări/zi timp de 2-4 săptămâni, în candidoze, dermatofiții foliculare (adjuvant al tratamentului sistemic cu griseofulvină); dermatofiții nefoliculare, ptiriasis și dermatoepidermite (prin bacterii gram-pozitive); oral (curativ și profilactic): candidoze digestive și sistemice; micoze profunde, intravenos în perfuzie (rar, situații în care altele sunt ineficace sau contraindicate): micoze sistemice și de organ.

Miconazolul se folosește pentru tratamentul candidozei orofaringiene, sub formă de gel (concentrația 2,5 mg/ml) aplicat câte 5 ml la 6 ore, timp de 2 săptămâni. Nu se absoarbe digestiv. Are și activitate antibacteriană, pe cocii gram-pozitivi și pe stafilococul auriu. Reprezintă tratamentul de elecție pentru cheilita angulară și candidoza cronică cutaneomucoasă la persoanele imunodeprimate. Se poate folosi și pentru tratamentul micozelor cutanate.

Reacții adverse: administrat topic poate produce rar iritații și macerarea pielii; administrat oral: rar greață, diaree, erupții cutanate, prurit; administrat i.v. în perfuzie, poate provoca reacții adverse grave: alergice (chiar șoc anafilactic), dureri anginoase, hiperlipidemie, inhibarea agregării plachetare, modificarea reologiei sângelui (în cazul unui tratament prelungit).

Alte preparate antifungice

Lariprontul - preparat combinat pentru utilizare topică, care conține antiseptice dequaliniu, eficient în privința microorganismelor gram-pozitive și gram-negative, ciupercilor și virusurilor și enzima lizocimul care manifestă acțiune antibacteriană, antivirală, antiinflamatoare, hemostatică și mucolitică.

Indicații: tratamentul și profilaxia bolilor infectoinflamatorii ale mucoasei bucale, faringiene și laringiene de origine bacteriană și micotică. Profilaxia complicațiilor infecțioase ale intervențiilor stomatologice, operațiilor pe maxilare, sinusul Highmore (maxilar) și amigdale.

Modul de administrare: câte 1 comprimat la fiecare 2-3 ore de ținut în gură până la dizolvarea completă. Comprimatul nu se va mastica și nu se va înghiți. După resorbție nu se va mânca timp de 30 de min.

Reacții adverse: posibil iritație locală, reacții alergice. Este descrisă apariția ulcerelor și necrozelor.

Contraindicații: hipersensibilitate la componentele preparatului.

În stomatita și cheilita micotică sunt utile preparatele, care creează mediul alcalin în cavitatea bucală și deregleză multiplicarea ciupercii (*hidrocarbonatul de sodiu, tetraboratul de sodiu în glicerină*), de asemenea, preparatele iodului.

În candidamicoză, de asemenea, pentru tratamentul micozelor sistemice se poate folosi **micoheptina**. Se absoarbe din intestin, se poate administra intern, este mai puțin toxică decât amfotericina B.

Din complicații se întâlnesc dereglări ale funcției renale, intestinale, reacții alergice.

În ***practica stomatologică*** micoheptina se utilizează local (unguente și soluții) în cheilite și stomatite micotice (tab. 75).

Tabelul 74

Elecția preparatelor pentru tratamentul diferitelor micoze

Micoze	*Terapia resorbtivă*	*Terapia locală*
	Dermatomicozele	
Epidermofitiile, tricofițiile, microsporia etc. (lezările cutanate).	Nu necesită, dar la evoluția gravă – griseofulvină, terbinafină, ketoconazol.	Clotrimazol, miconazol (sau micozolan), terbinafină, griseofulvină, natamicină, undecină, nitrofungină, dequaliniu, antiseptice.
Aceleași cu lezarea unghiilor, părții piloase a capului.	Terbinafină, ketoconazol, griseofulvină.	Clotrimazol, terbinafină, miconazol, antiseptice.
	Micozele sistemice	
Blastomicoză, criptococoză, coccidioidoză, histoplasmoză, aspergiloză etc.	Ketoconazol, miconazol, fluconazol, itraconazol, micoheptină, amfotericină B.	
Aceleași în forme foarte grave – meningită, sepsis.	Amfotericină B	
	Candidozele	
Candidozele cavității bucale, faringiene, cutanate.	Fluconazol, ketoconazol.	Miconazol, clotrimazol, nistatină, levorină, natamicină etc.
Vaginită candidozică	Nu se cere, la evoluția gravă – fluconazol, itraconazol, ketoconazol.	Aceleași ca în cazul precedent, în supozitoare, comprimate vaginale.
Candidoză viscerală (lezarea tractului gastrointestinal).	Fluconazol, ketoconazol, micoheptină, natamicină.	Intern, rectal – nistatină, levorină, natamicină.
Candidoză viscerală (pneumonii, sepsis).	Amfotericină B, fluconazol, itraconazol.	Inhalator (pneumonie) nistatină.

Tabelul 75

Preparate antimicotice

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Amfotericina B Amphotericinum B	Pulbere în flacoane câte 50000 UA (0,05 g). Unguent 3% câte 15,0 şi 30,0 g (în 1,0 g – 30000 UA).	Înainte de utilizare conţinutul flaconului se dizolvă în 450 ml soluţie 5% de glucoză. Se administrează i.v. prin perfuzie (din calculul 250 UA/kgc) timp de 4-6 ore (2-3 ori pe săptămână). Pe suprafaţa afectată (în strat subţire) de 1-2 ori pe zi.
2.	Levorina Levorinum	Comprimate câte 500000 UA. Unguent 2%, câte 30,0 şi 50,0 g.	Câte 1 comprimat de 2-4 ori pe zi (intern sau de supt). Se aplică pe porţiunea afectată de 1-2 ori pe zi.
3.	Nistatina Nystatinum	Comprimate, câte 250000 UA şi 500000 UA. Suspensie în flacoane, câte 30 ml (100000 UA/1ml). Unguent 1%, câte 15,0; 25,0 şi 30,0 g. Supozitoare, câte 250000 UA şi 300000 UA. Comprimate intravaginale, câte 100000 UA.	Câte 1-2 comprimate de 3-8 ori pe zi (până la 6000000 UA zi) (mai bine de supt sau de înghiţit nemasticând). Câte ½ linguriţă de 3-4 ori pe zi. Se aplică pe porţiunea afectată de 2 ori pe zi. Intrarectal, intravaginal, câte 1 supozitor de 2 ori pe zi. Câte 1 comprimat intravaginal de 2 ori pe zi (dimineaţa şi seara).
4.	Griseofulvina Griseofulvinum	Comprimate, câte 0,125 şi 0,5 g. Suspensie 1% în flacoane, câte 100 ml. Liniment 2,5%, câte 30,0 g.	Câte 1-2 comprimate până la 4 ori pe zi (în timpul sau după mese). Câte 1 linguriţă de 4 ori pe zi. De aplicat în strat subţire pe porţiunile lezate.
5.	Clotrimazol Clotrimazolum	Soluţie 1% în flacoane, câte 15 ml; 20 ml; 40 ml şi 50 ml. Cremă (unguent) 1%, câte 15,0; 20,0; 25,0 şi 30,0 g. Aerosol (spray) 1%, câte 30 ml şi 40 ml. Comprimate vaginale, câte 0,1; 0,2 şi 0,3 g. Cremă 1% şi 2%,câte 20,0; 35,0 şi 50,0 g.	De aplicat pe porţiunile lezate de 2-3 ori pe zi. De aplicat pe porţiunile lezate de 2-3 ori pe zi. Local sau inhalator. Câte 1 comprimat intravaginal o dată pe zi (pe noapte). Câte 5,0 g intravaginal o dată pe zi (pe noapte).

Continuare tabelul 75

6.	Miconazol Miconazolum	Comprimate, câte 0,25 g. Gel 2% câte 15,0; 30,0 şi 40,0 g. Soluţie 1% în fiole, câte 20 ml.	Câte 1 comprimat de 4 ori pe zi. Câte ½ linguriţă de dozare de 4 ori pe zi (de reţinut cât mai mult în gură). Intravenos până la 60 ml (lent timp de 30-60 min. sau prin perfuzie).
7.	Fluconazol Fluconazolum	Capsule, câte 0,1; 0,15 şi 0,2 g. Soluţie 0,2% în flacoane câte 50 ml; 100 ml şi 200 ml.	Câte 1 capsulă o dată în zi. Intravenos (prin perfuzie), câte 100 ml o dată în zi.
8.	Ketoconazol Ketoconazolum	Comprimate, câte 0,2 g. Unguent (cremă) 2%, câte 20,0 g. Supozitoare, câte 0,4 g. Flacoane (şampon 2%), câte 60 ml şi 100 ml.	Câte 1 comprimat o dată pe zi (până sau în timpul mesei). De aplicat pe porţiunile lezate de 2 ori pe zi. Câte 1 supozitor intravaginal o dată pe zi (înainte de somn). De aplicat pe partea piloasă a capului, părul se va spăla peste 3-5 min.
9.	Terbinafina Terbinafinum	Comprimate, câte 0,125 şi 0,25 g. Unguent (cremă) 1%, câte 15,0 g. Soluţie (spray) 1%, câte 30 ml.	Câte 0,125 g de 2 ori pe zi sau 0,25 g o dată pe zi. De aplicat pe porţiunile lezate (strat subţire, uşor de frecţionat) de 1-2 ori pe zi. De aplicat pe porţiunile lezate (strat subţire, uşor de frecţionat) de 1-2 ori pe zi.
10.	„Laripront" „Laripront"	Comprimate oficinale.	Câte 1 comprimat fiecare 3 ore (de ţinut în gură până la resorbţie deplină, nemestecând).

Capitolul XX. CHIMIOTERAPICELE ANTIVIRALE

Antiviralele sunt substanțe din diferite clase chimice, care împiedică pătrunderea ADN și ARN virusurilor în celule, replicarea lor, sinteza proteinelor virale sau asamblarea particulelor.

A doua jumătate a secolului XX se caracterizează prin creșterea frecvenței bolilor, provocate de virusuri, de asemenea, depistarea etiologiei virale a bolilor cauzele apariției cărora erau necunoscute. Actualmente se numără mai mult de 500 de virusuri patogene pentru om.

Infecțiile virale reprezintă un segment important din patologia generală: infecții respiratorii, genitale, digestive, sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA). În *sfera stomatologică* se semnalează frecvent următoarele tipuri de infecții virale: gingivostomatita cu herpes simplex, infecții herpetice recurente cu herpes labialis, leziuni ale mucoasei bucale cauzate de virusul varicelozosterian, veruci, provocate de virusul papilomatozei umane (HPV); leucoplakia păroasă și limfoame orale cauzate de virusul *Epstein-Barr* la bolnavii imunocompromiși și ulcerații orale generate de citomegalovirus sau leziuni atipice induse de infecția cu molluscum contagiosum.

Elaborarea remediilor antivirale este una dintre cele mai complicate probleme ale chimioterapiei infecțiilor, deoarece virusurile sunt paraziți intracelulari obligatorii. Este cunoscut, că virusurile sunt lipsite de metabolismul propriu și acțiunea directă asupra lor cu ajutorul remediilor chimioterapice, în afara celulei-jertfă este imposibilă. În procesul de multiplicare, virusurile folosesc aparatul biosintetic celular al macroorganismului, modificându-l într-un mod specific. De aceea e foarte greu de obținut remedii cu acțiune selectivă care ar oprima virusurile fără a leza celulele-gazdă. Numai în ultimele decenii s-a stabilit că contaminarea cu virusuri duce la activarea, în celulele stăpânului (macroorganismului) a unui șir de reacții biochimice virusospecifice, care se observă numai la replicarea genomului viral (formarea de novo a ADN și ARN virale) și nu sunt vital importante pentru celulele macroorganismului. Anume aceste reacții pot servi ca țintă pentru preparatele antivirale, ca și mecanismul de pătrundere a virusului în celulă. Unii viruși (de exemplu, virusul herpes simplu, virusul herpes Zoster), pătrunzând în celulă, induc sinteza enzimelor proprii, care se pot deosebi după recunoașterea substratului comparativ cu enzimele respective ale celulei însăși. Din astfel de enzime fac parte, de exemplu, ADN-polimeraza. Aciclovirul, spre exemplu, pătrunzând în celulă, este fosforilat și sub formă de trifosfat inhibă ADN-polimeraza vurusului herpes simplu (într-o măsură mai

mare de ADN-polimeraza celulei). Alt exemplu: ribavirina sub formă a 5-trifosfat inhibă în mod specific ARN-polimeraza. Pentru azitomidină s-a stabilit că ea inhibă revers transcriptaza virionilor HIV-infecţiei. Preparatele cu structura peptidică, de tipul sacvinavirului, inhibă proteazele HIV.

Mecanismul de acţiune al medicamentelor antivirale este diferit. Medicamentul antiviral poate acţiona în diferite stadii ale interacţiunii dintre virus şi celulă. Astfel sunt cunoscute substanţe care inhibă:

1) absorbţia virusului pe celulă şi (sau) pătrunderea lui în celulă (γ-globulină);
2) procesul de eliberare („deproteinizare") a genomului virotic (midantan, rimantadină);
3) sinteza proteinelor enzimatice virale „precoce" (guanidină);
4) sinteza acizilor nucleici (zidovudină, aciclovir, vidarabină, idoxuridină şi alţi analogi ai nucleozidelor);
5) sinteza proteinelor virale „tardive" (sacvinavir etc.);
6) asamblarea virionilor (metisazonă).

Majoritatea antiviralelor folosite astăzi acţionează prin inhibarea sintezei specifice a proteinelor şi acizilor nucleici virali şi/sau prin inhibarea absorbţiei virusurilor pe suprafaţa celulară şi a pătrunderii acestora în celule.

În afară de aceasta, pătrunzând în organism virusul induce sinteza de către celule a glicoproteinei biologic active – interferon şi includerea imunităţii celulare şi umorale. Proteinele virale fiind antigeni puternici, provoacă formarea de anticorpi, neutralizând acţiunea virusurilor. Sintetizarea de preparate noi, stimulatoare ale sintezei interferonului şi anticorpilor, sunt, de asemenea, de perspectivă în lupta cu infecţiile virale.

Principalele substanţe antivirale pot fi reprezentate în următoarele grupe (tab. 76).

A. Medicamente de sinteză:

1. Analogii nucleozidici: zidovudină, aciclovir, vidarabină, ganciclovir, trifluridină, idoxuridină, adefovir, didanozină, stavudină, abacavir, ribavirină.
2. Derivaţii peptidelor: saquinavir.
3. Derivaţii adamantanului: midantan, rimantadină.
4. Derivaţii acidului indolcarbonic: arbidol.
5. Derivaţii acidului fosfonoformic: foscarnet.
6. Derivaţii acidului sialic: oseltamivir, zanamivir.
7. Derivaţii tiosemicarbazonei: metisazonă.
8. *Diverse:* oxolină, tebrofen, florenal, bonafton, gossipol, riodoxol, flacozid, helepină, acidul glicirizic.

B. Medicamente obţinute prin inginerie genetică: interferonii.

Tabelul 76

Indicații pentru utilizarea unor preparate antivirale

Familia virusurilor	***Virusuri/boli***	***Preparatele***
	Virusuri ADN	
Virusurile herpes	***Virusul herpes simplu*** Herpesul pielii, mucoaselor, organelor genitale, encefalită herpetică. Cheratită herpetică.	Aciclovir, valaciclovir, famciclovir, foscarnet, vidarabină, idoxuridină, interferonii etc. Trifluridină, idoxuridină.
	Citomegalovirusuri: retinită, colită, pneumonie și multe altele.	Ganciclovir, valganciclovir, cidoflovir, foscarnet, fomivirsen, marilavir, interferonii etc.
	Virusul varicelozosterian Herpesul zoster, varicela.	Aciclovir, foscarnet, valaciclovir, penciclovir, fomciclovir, vidarabină.
	***Virusul** Epstein-Barr (VEB)* Limfoame orale.	Aciclovir ș.a.
Poxvirusuri	***Virusul varicelei naturale*** Variolă.	Metisazonă
	Virusul moluscului contagios	Ribavirină
Papilomavirusuri	***Virusul papilomatozei umane*** Veruci vulgare, condilomă acuminată.	Aforvisen, interferonii ș.a.
Hepadnavirusuri	***Virusul hepatitei B*** Hepatită cronică activă	Interferon α-2b, Interferon α-2a, PEG interferon α-2b, PEG interferon α-2a, lamivudină, ribavirină, entecavir, adefovir, dipivoxil, emtricitabină, clevudină.
	Virusuri ARN	
Retrovirusuri	***Virusul imunodeficienței umane (HIV)*** HIV-infecția (inclusiv SIDA)	Zidovudină, didanozină, zalcitabină, stavudină, abacavir, sacvinavir, ritonavir, nevirapină, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir etc.
Ortomixovirusuri	***Virusul gripei*** Gripa a. virusul gripei de tip A b. virusul gripei de tip A și B	Amantadină, rimantadină, oseltamivir, zanamivir, ribavirina, arbidol.

Continuare tabelul 76

Paramyxovirusuri	***Virusuri paragripale, virusul sincițial respirator, virusul rujeolei*** Bronșiolită, pneumonie, paragripă etc.	Ribavirină, palivizumab, imunoglobuline anti VSR etc.
Flavivirusuri	***Virusul hepatic C*** Hepatita virală C	Interferon α-2b, Interferon α-2a, PEG interferon α-2b, PEG interferon α-2a, levovirină, ribavirină.
Agenți antivirali cu spectru larg		
	VHB și VHC, papilomavirus, citomegalovirus, herpesvirusuri	Interferonii
	VSR, VHC, virusuri herpetice, adenovirusuri, poxvirusuri	Ribavirină

Tabelul 77

Clasificarea antiviralelor antiherpetice

Virusul	***Localizarea***	***Preparatele***
Virus herpes simplex tip I (VHS-1)	Cavitatea bucală, față, piele, esofag, creier.	Aciclovir, valaciclovir, penciclovir, famciclovir, brivudină, trifluridină, vidarabină, idoxuridină, cidofovir, docosanol, foscarnet.
Virus herpes simplex tip II (VHS-2)	Zona genitală, rect, piele, meninge.	Aciclovir, valaciclovir, penciclovir, famciclovir, trifluridină, foscarnet, vidarabină, idoxuridină, cidofovir, docosanol.
Virus vazicelozosterian (VVZ)	Varicela, zona zoster.	Aciclovir, valaciclovir, penciclovir, famciclovir, brivudină, vidarabină, cidofovir, foscarnet.
Virus citomegalic (VCM)	Retinita, pneumonie, enterită, hepatită etc.	Aciclovir, valaciclovir, trifluridină, vidarabină, cidofovir, foscarnet, ganciclovir, valganciclovir, fomivirsen, maribavir.
Virus Epstein-Barr (VEB)	Mononucleoză infecțioasă, limfoame orale.	Aciclovir, valaciclovir, penciclovir, famciclovir, foscarnet, maribavir.

Tabelul 78

Clasificarea şi caracterizarea generală a antiviralelor

Denumirea internaţională	*Denumirea comercială*	*Utilizare*	*Punctele de aplicare, acţiunea*	*Tipul virusului, comentarii*
Analogii purinelor şi pirimidinelor (nucleozidelor)				
Aciclovir	Aciclovir; Aciclovir-Acri; Virolex; Herpesin; Zovirax; Zizavir; Medovir; Supraviran; Ciclovir.	Sistemică, locală	ADN-polimeraza	Herpes simplex.
Valaciclovir	Valtex	Sistemică		Herpes simplex 1 şi 2; herpes zoster; virusul herpetic uman tipul 6.
Famciclovir	Famvir	Sistemică		Herpes simplex 1 şi 2; herpes zoster; virusul Epstein-Barr; citomegalovirus.
Ganciclovir	Cimeven	Sistemică	ADN-polimeraza	Citomegalovirus; virus Epstein-Barr; Herpes simplex 1 şi 2.
Ribavirină	Virazol; Ribamidil.	Sistemică, inhalaţii	Replicarea ADN şi ARN	Herpes simplex, virusul sunciţial respirator, hepatita C, gripa A, febrazass.
Vidarabina	Apa-A; Vira-A.	Sistemică, locală	ADN-polimeraza	Herpes simplex 1 şi 2, herpes zoster.
Epervudină	Hevizos	Locală		Herpes simplex, herpes zoster.
Citarabină	Alexani Citozari Citonal	Sistemică		Forme generalizate de infecţie herpetică.
Idoxuridină Trifluridină	Oftan-IDU Trifluridină	Locală	Sinteza de ADN	Herpex simplex
Didanozină	Videx	Sistemică	Revers transcriptaza	HIV
Zalcitabină	Hivid			
Zidovudină	Azitidină; Azovir; Retrovir.			
Lamivudină	Epivir			

Continuare tabelul 78

Derivații adamantanului				
Amantadină	Midantan; PK-merz	Sistemică	Absorbția, pătrunderea	Gripa A, rubeolă
Rimantadină	Rimantadină			
Tromantadină	Viru-Mezz	Locală		Herpes simplex 1 și 2, herpes zoster
Derivații peptidelor				
Saquinavir	Fortovas; Inviraza	Sistemică	Proteaza HIV-1 și HIV-2	HIV
Derivații acidului fosfonoformic				
Foscarnet	Triapten	Locală	ADN-polimeraza; revers transcriptaza	Citomegalovirus; herpes simplex 1 și 2; HIV; hepatită
Preparate virucide				
Oxolină	Unguent cu oxolină	Locală	Inactivarea virusurilor extracelulari	Herpes simplex, gripă.
Tebrofen	Unguent cu tebrofen			Herpes simplex, herpes zoster, afectarea adenovirală a ochilor
Florenal	Unguent oftalmic			Herpes simplex, adenovirusurile (afectările herpetice și adenovirale ale ochilor).
Bonafton	Bonafton	Sistemică, locală	Acțiune virucidă	Herpes simplex, herpes zoster.
Gossipol	Gossipol	Locală		Herpes simplex, herpes zoster, acțiune ușoară asupra bacteriilor gram-pozitive.
Riodoxol	Riodoxol			Herpes simplex, herpes zoster, acțiune antimicotică (microsporie, tricofiție, candidoză).
Flacosid	Flacosid	Sistemică	Acțiune virucidă asupra ADN-virusurilor	Herpes simplex 1 și 2.
Helepină	Helepină	Sistemică, locală		Herpes simplex, herpes zoster.

Alte preparate				
Acidul glicirizinic	Epigen	Locală	Dereglarea pătrunderii, sintezei componentelor structurale, inhibarea kinazei P (dereglarea fosforilării proteinelor).	Herpes simplex, herpes zoster.
Pandavir	Pandavir		Dereglarea sintezei ADN și proteinelor	Herpes simplex 1 și 2.
Metisazonă	Marboran	Sistemică	Sinteza proteinelor	Variola, alte poxvirusuri
Rifampină	Rifampină	Locală	Asamblarea particulelor virale mature	Poxvirusurile (local la vaccinare)
Inductorii de interferon (interferonogenii)				
Mangiferină	Alpisarină	Sistemică, locală	Inducția producției de γ-interferon, inhibarea reproducerii virale	Herpes simplex 1 și 2, herpes zoster, HIV, citomegalovirusuri, altele.
Arbidol	Arbidol	Sistemică	Inducția producerii de interferon plasmatic.	Herpes simplex, gripa A și B.
Gamaglobulină	Gamaglobulină	Sistemică	Absorbția, pătrunderea	Hepatita B, poliomielita, rabie etc.
Interferon α	Alfaferon	Sistemică	Dereglarea sintezei proteinelor virale, activarea T-limfocitelor, macrofagelor	Herpes simplex, herpes zoster, hepatita B, papilomavirusurile și altele.
Interferon α-2a	Reaferon, refergen, roferon A.	Sistemică		
Interferon α-2b	Intron A, realdiron, viferon.	Sistemică		
Interferon α-n1	Wellferon	Sistemică		
Interferon β	Rebif, fron.	Sistemică		
Interferon γ	Imulin	Sistemică		
Interferon leucocitar	Interferon	Local		

Clasificarea remediilor antivirale după indicațiile pentru administrare

a. Profilaxia și tratamentul gripei: oxolină (unguent); midantan, rimantadină (comprimate); adapromină (comprimate); deutiforină (comprimate); arbidol (comprimate); oseltamivir (Tamiflu[R]) (comprimate); ribavirină (comprimate, inhalații); interferon leucocitar (soluție).

b. *Afectări herpetice:* ribavirină (comprimate); aciclovir (comprimate, injecții intravenoase, unguent oftalmic, cremă); valaciclovir (comprimate); famciclovir (comprimate); penciclovir (comprimate, unguent); epervudină (unguent); idoxuridină (colir); bonafton (comprimate, unguent oftalmic, unguent); tebrofen (unguent oftalmic, unguent); riodoxol (unguent); florenal (unguent oftalmic, pelicule oftalmice); mangiferină (comprimate, unguent); helepină (comprimate, unguent); megosină (unguent); gosipol (liniment); acid glicirizinic (aerosol); foscarnet sodiu (cremă); tromantadină (unguent, gel); interloc (colir); interferon beta (colir, unguent); polidan (colir, instilații subconjunctivale); ridostină (subcutanat, intramuscular); inozină pronabex, cicloferon și amixină (inductori ai interferonogenezei) (tab. 77).

c. SIDA: abacavir (comprimate, soluție internă); zidavudină (comprimate, soluție internă); lamivudină (comprimate, soluție internă); zalcitabină (comprimate); ganciclovir (intravenos); didanozină (comprimate, pulbere); sulfat de indinavir (capsule); sacvinavir (capsule); nelfinavir (comprimate); stavudină (capsule, soluție internă); nevirapină (comprimate); efavirenț.

d. Profilaxia variolei și tratamentul complicațiilor vaccinării împotriva variolei: metisazonă (comprimate).

e. Profilaxia și tratamentul encefalitei acariene: iodantipirină (inductor al beta-interferonului).

f. Hepatită virală B cronică activă: interferon alfa; interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon alfa-n1; interferon beta; interferon gama.

g. Hepatită virală C cronică: interferon alfa; interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon beta; interferon gama.

Tratamentul specific al infecțiilor virale cu remedii chimioterapice destul de frecvent se dovedește a fi puțin eficient. Aceasta este condiționată de faptul că în majoritatea cazurilor (gripa A, infecția cu poxvirusuri) replicarea virusului atinge nivelul maxim la momentul apariției primelor simptome clinice ale bolii. De aceea preparatele chimioterapice, care deregleazǎ replicarea virusurilor, trebuie administrate cât mai timpuriu, până la evoluția amplă a tabloului clinic al bolii. Totodată, în infecția herpetică replicarea virusurilor continuă pe parcursul anumitei perioade și după apariția simptomelor principale, ce lămurește utilitatea folosirii inhibitoarelor sintezei ADN virale.

Se evidențiază două tipuri de virus herpetic simplu (Herpes simplex, VHS). Infectarea cu virusuri de tipul 1 (VHS-1) mai des are loc la copii până la 3 ani. Acești viruși pot cauza gingivostomatită acută, faringită, eczemă herpetică, cheratoconjunctivită, meningoencefalită. Infectarea cu VHS-2 mai des are loc în perioada pubertății, inclusiv este posibilă calea sexuală de transmitere.

Virusul varicelei şi herpes Zoster după boala suportată în copilărie poate persista pe parcursul a multor ani în ganglionii coarnelor posterioare ale măduvei spinale. În condiţiile imunodeficienţei, în special, la creşterea numărului de T-supresori, are loc reactivarea lui cu evoluţia tabloului clinic al zonei (herpes) zoster.

În ultimii ani o atenţie deosebită se acordă remediilor antiretrovirale, la care se referă inhibitorii reverstranscriptazei şi inhibitorii proteazelor. Interesul crescut faţă de acestea ţine de utilizarea lor în terapia sindromului imunodeficienţei dobândite (SIDA). Acest sindrom este provocat de un retrovirus special – virusul imunodeficienţei umane (HIV[1]). Tratamentul HIV – (Human immunodeficiency virus) SIDA necesită utilizarea terapiei antiretrovirale, imunomodulatoare, precum şi simptomatice.

Medicamentele antivirale, eficiente în infectia cu virusuri HIV1 si HIV2, sunt clasificate in următoarele grupe (tab. 78):

a. ***Inhibitori ai reverstranscriptazei:***
   - **A.** Nucleozidele: zidovudină, didanozină, emtricitabină, lamivudină, stavudină, zalcitabină, abacavir, amdoxovir etc.
   - **B.** Compuşi non-nucleozidici: capravirină, delavirdină, efavirent, nevirapină.

b. ***Inhibitori ai proteazei HIV:*** amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, mozenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir etc.

c. ***Inhibitori de fuziune:*** Enfuvirtide[R].

Ca exemplu de preparat antiretroviral din nucleozide poate servi ***zidovudina*** (azidotimidina).

Mecanismul de acţiune al zidovudinei constă în faptul că se fosforilează în celule şi se transformă în trifosfat, care inhibă reverstranscriptaza virionilor, formarea de ADN din ARN viral. Ultimul inhibă sinteza ARN_m şi a proteinelor virale, ceea ce şi asigură efectul terapeutic.

Utilizarea zidovudinei trebuie începută cât mai precoce. Efectul ei terapeutic se manifestă în primele 6-8 luni de la începutul tratamentului. Zidovudina nu vindecă bolnavii, dar numai frânează evoluţia bolii. Trebuie luat în consideraţie faptul, că faţă de preparat se dezvoltă rezistenţa retrovirusurilor.

Din efectele adverse pe primul loc se situează dereglările hematologice: anemie, neutropenie, trombocitopenie, pancitopenie. Sunt posibile: cefalee, insomnie, mialgii, inhibiţia funcţiei renale.

Faţă de virusul HIV este eficientă şi **stavudina** (Zerit[R]), care reprezintă un omolog sintetic al timidinei.

Mecanismul de acţiune este asemănător cu cel al zidovudinei. Se utilizează în tratamentul bolnavilor infectaţi cu HIV după o utilizare îndelungată a zidovudinei. Se administrează enteral.

Din reacţiile adverse se constată neuropatie periferică, cefalee, febră, dereglări dispeptice, anorexie, insomnie, reacţii alergice.

În ultimii ani pentru tratamentul infecţiei HIV, inclusiv a bolii SIDA, sunt propuse, de asemenea, **didanozina** (Videx[R]) şi **zalcitabina** (Hivid[R]). Ambele preparate inhibă reverstranscriptaza virală.

Din efectele adverse mai rar se denotă neuropatie periferică. Este posibilă acu-

tizarea pancreatitei cronice, anemie, leucopenie, trombocitopenie, fenomene dispeptice, dereglări ale funcției hepatice (pentru didanozină). Se utilizează aceste preparate consecutiv cu zidovudina sau în ineficiența zidovudinei. Se administrează intern.

Preparatele nonnucleozidice antiretrovirale: **nevirapina** (Viramun[R]), **delavirdinul** (Rescriptor[R]), **efavirentul** (Sustiv[R]) ş.a. Ele posedă acțiune directă inhibitoare asupra reverstranscriptazei. Se leagă de această enzimă pe altă porțiune în comparație cu alți compuşi nucleozidici. Sunt date că aceste substanțe posedă acțiune blocantă asupra ADN-polimerazei. Se utilizează în infectarea cu HIV-1. Din reacții adverse mai frecvent apar erupții cutanate, creşte nivelul de transaminaze.

Pentru tratamentul HIV-infecției se utilizează şi inhibitorii proteazei HIV. Această enzimă, care reglează formarea proteinelor structurale şi a enzimelor virionilor HIV, este necesară pentru multiplicarea retrovirusurilor. În caz de insuficiență a acesteia, se formează precursorii virali imaturi, care oprimă dezvoltarea infecției. Proteaza HIV după structură se deosebeşte esențial de enzimele similare umane, ce permite obținerea remediilor cu acțiune antivirală cu o selectivitate marcată.

Saquinavirul (Inviraza[R]), care reprezintă un inhibitor cu activitate şi selectivitate înaltă față de proteazele HIV-1 şi HIV-2.

Dintre efectele adverse cele mai intâlnite sunt dereglări dispeptice, majorarea activității transaminazelor hepatice, dereglarea metabolismului lipidic, hiperglicemie. E posibilă dezvoltarea rezistenței virusurilor față de saquinavir.

În tratamentul HIV-infecției mai eficientă este asocierea inhibitorilor proteazei HIV cu alte preparate (de exemplu, saquinavir + zidovudină; saquinavir + zidovudină + zalcitabina).

Medicația infecției cu virusuri herpetice

Un succes important reprezintă sinteza de medicamente ***antiherpetice*** cu acțiune selectivă - derivați sintetici ai nucleozidelor. Un preparat înalt eficient din această grupă este **aciclovirul** (Zovirax[R]) care este un nucleotid, analog aciclic al 2-dezoxiguanozinei. Este activ împotriva virusurilor herpetice, sensibilitatea diferitelor subtipuri fiind: virus herpes tip I şi II > virus varicelo-zosterian > virus Epstein-Barr > virus citomegalic. Medicamentul este captat în interiorul virusului, unde este transformat în aciclovir trifosfat de către timidinkinază şi blochează producerea de ADN viral, prin inhibarea ADN-polimerazei virale. ADN- polimeraza umană nu este afectată. Eficacitatea maximă a tratamentului cu preparatul se atinge cu cât mai precoce a început folosirea lui. Este mai eficient la bolnavii cu statusul imunologic normal. Are difuzibilitate foarte bună, pătrunde practic în toate lichidele şi țesuturile organismului, se regăseşte în salivă.

Indicații: sistemic (intern şi intravenos) în tratamentul stomatitelor herpetice virale atât primare, cât şi recidivante, inclusiv la persoanele cu stări de imunodeficiență, de asemenea, în afectarea herpetică a pielii şi mucoaselor de altă localizare. Local se foloseşte în infecția herpetică a pielii, inclusiv în herpesul labial.

Modul de administrare: în herpesul primar, adulților se indică câte 200 mg fiecare 4 ore (doza nictemirală – 1 g) pe parcursul nu mai puțin de 5 zile (la necesitate – 10 zile). În stomatite, forme grave, provocate de virusul herpesului simplu, adulților preparatul se administrează intravenos prin perfuzie în doză de 5-10

mg/kgc de 2 ori pe zi cu intervalul de 12 ore. Copiilor cu vârstă până la 2 ani preparatul se administrează intern câte 500 mg/zi; peste 2 ani – câte 1 g/zi, doza de o zi fiind administrată în 4 prize. Local în herpes simplu cutanat şi al buzelor, herpes ocular, genital se utilizează sub formă de cremă (concentraţii de 3-5%), aplicând-o de 5 ori/zi cu interval de 4 ore. Crema nu se recomandă de a fi aplicată pe mucoasa bucală, întrucât este posibilă iritaţia. Durata tratamentului herpesului labial constituie 5-10 zile. Intern (800 mg – 4 g/zi) este folosit pentru supresia herpesului recurent sau în zona Zoster; intravenos (5-15 mg/kgc/zi), în infecţiile herpetice grave.

Reacţii adverse. Aciclovirul are toleranţă foarte bună. La utilizarea sistemică sunt posibile: greaţă, vomă, diaree, creşterea activităţii transaminazelor hepatice, erupţii cutanate, cefalee, fatigabilitate, mialgii, la administrarea intravenoasă în doze mari poate produce totuşi: tulburări neuropsihice (letargie, tremor, confuzie, halucinaţii, convulsii) sau tulburări renale, până la insuficienţă renală, ca urmare a precipitării medicamentului în rinichi (necesită hidratarea corectă a bolnavului) (tab. 79).

Tabelul 79

Tratamentul cu aciclovir al infecţiilor herpetice cu interesare bucală

Virus herpetic	*Manifestare clinică*	*Tratament*	
		la persoane cu imunitate normală	*la persoane imunodeprimate*
Herpes simplex	Gingivostomatită herpetică primară	Aciclovir local (suspensie 200 mg/5 ml) ± Aciclovir intern 100-200 mg 5 ori/zi.	Aciclovir i.v. 250 mg/m² la 8 ore.
	Infecţie herpetică recurentă		
Virus varicelo-zosterian	Varicelă	–	Aciclovir i.v. 500 mg/m² la 8 ore.
	Zona zoster pe fibra oftalmică a nervului trigemen (V)	Aciclovir local (unguent 3%).	Aciclovir i.v. 500 mg/m² la 8 ore.

(după Constantinescu I.C., 2000)

Valaciclovirul (Valtrex[R]) este antivirotic pentru utilizare sistemică. Inhibă ADN-polimeraza virusurilor herpetice. Este activ împotriva virusului Herpes simplex tipurile I şi II, virusului varicelozosterian, virusului Epsstein-Barr, citomegalovirusului şi virusului herpetic uman tipul 6.

Indicaţii: tratamentul stomatitelor herpetice acute şi recidivante, de asemenea, afecţiunilor herpetice cutanate şi mucoaselor de altă localizare.

Modul de administrare: în herpes simplu adulţilor se administrează intern câte 500 mg de 2 ori/zi. În recidive tratamentul va începe mai bine în perioada prodromală. Durata tratamentului, de obicei, alcătuieşte 5 zile, iar la necesitate – 10 zile. Lipsesc date despre utilizarea la copii. Persoanelor vârstnice, în timpul tratamentului cu valaciclovir se recomandă majorarea volumului de lichid folosit.

Efecte adverse: greaţă, cefalee. La persoanele cu imunodeficienţă exprimată este descrisă evoluţia insuficienţei renale şi anemiei hemolitice.

Ganciclovirul (Cymevene[R]) este un nucleozid analog al guanozinei, foarte activ împotriva virusurilor herpetice şi în special împotriva virusului citomegalic.

Mecanismul de acţiune este asemănător cu cel al aciclovirului şi valaciclovirului. Se administrează intravenos în perfuzie, pentru tratamentul infecţiilor grave cu virus citomegalic, la imunodeprimaţi. Medicamentul are toxicitate mare.

Reacţii adverse: leucocitopenie; trombocitopenie; anemie; creşterea nivelului seric al enzimelor hepatice, bilirubinei, ureei şi creatininei.

Este contraindicat în timpul sarcinii şi al alăptării.

Famciclovirul şi **penciclovirul** – sunt utilizaţi în infecţii cu virus herpes şi virus hepatic B. **Valaciclovirul, famciclovirul, penciclovirul** şi **ganciclovirul**, în general, sunt folosiţi în cazuri de rezistenţă la aciclovir.

Vidarabina este un nucleozid purinic, cu mecanism de acţiune şi spectru antiviral asemănătoare aciclovirului, eficace şi faţă de populaţiile virale rezistente la aciclovir. Se administrează local, în concentraţie de 3% sau intravenos (10-15 mg/kgc/zi). Dozele mari administrate sistemic pot produce tulburări digestive, anemie, leucopenie, trombocitopenie, creşterea nivelului seric al enzimelor hepatice şi bilirubinemie, hipopotasemie, efecte teratogene şi oncogene, tulburări neuropsihice. Este contraindicată în timpul sarcinii şi al alăptării.

Idoxuridina (Kerecid[R]) este un analog al timidinei utilizată în infecţii cutanate şi ale mucoaselor cu virus herpes şi virus varicelo-zosterian, în cazurile de rezistenţă la aciclovir. Preparatul dereglează sinteza acizilor nucleici a virusului herpes, manifestând acţiune virucidă.

Modul de administrare: este posibilă administrarea locală şi intravenoasă a preparatului în tratamentul copiilor cu forme grave de infecţie herpetică diseminată. În afectarea nervului trigemen pe pielea porţiunii respective se aplică soluţie de 40%. La administrarea intravenoasă se indică doza de 5 mg/kgc o dată pe zi.

Dezavantajul idoxuridinei constă în faptul că nu prezintă selectivitate (spre deosebire de aciclovir), afectând atât ADN-polimeraza virală, cât şi pe cea celulară (cu toxicitate mult mai mare). În plus, eficienţa este de circa 10 ori mai mică decât cea a aciclovrului. Reacţiile adverse sunt legate de proprietăţile citostatice ale preparatului. Pentru profilaxia efectelor nedorite preparatul se administrează în asociere cu imunostimulatoare.

Este un antivirotic de a doua alegere în herpesul acut gingivostomatitic şi herpesul labial.

Datorită toxicităţii ridicate, se utilizează exclusiv local în tratamentul keratitei herpetice şi herpesului cutaneomucos (concentraţii de 0,1-0,5%). Provoacă iritaţie locală, prurit, uscăciunea gurii, inflamaţia mucoasei orofaringiene.

Foscarnetul sodic este un inhibitor al reverstranscriptazei virale, activ ca atare, fără a avea nevoie de fosforilare de către enzimele virale. Este indicat în infecţiile cu virusuri herpetice rezistente la alte tratamente. Se administrează local (concentraţie de 2%) sau intravenos (90-120 mg/kgc pe zi). Toxicitatea sistemică este mare. Provoacă tulburări ale funcţiei renale, chiar insuficienţă renală (necesită hidratarea corectă a bolnavului), tulburări hidroelectrolitice (acidoză metabolică, hipocalcemie, hipomagneziemie, hipopotasemie), convulsii şi ulceraţii peniente. Este contraindicat în timpul sarcinii şi al alăptării.

Un şir de preparate sunt eficiente în calitate de remedii antigripale.

Remediile antivirale, eficiente în infecţiile gripale, pot fi clasificate în felul următor:

1. ***Inhibitori ai proteinei virale M_2:*** rimantadină, midantan (amantadină);
2. ***Inhibitori ai enzimei virale neuraminidazei:*** zanamivir, oseltamivir;
3. ***Inhibitori ai ARN-polimerazei virale:*** ribavirină;
4. ***Diverse remedii:*** arbidol, oxolină.

Prima grupă se referă la ***inhibitorii proteinei M_2***, care funcţionează în calitate de canal ionic şi a fost depistată numai la virusul gripal de tipul A. Inhibitorii acestei proteine deregleazǎ procesul de „dezmembrare" a virusului şi preîntâmpină eliberarea în celulă a genomului viral. Ca rezultat se inhibă replicarea virusului.

Amantadina este o amină triciclică cu acţiune specifică împotriva virusurilor gripale de tip A prin inhibarea aderării şi pătrunderii virusurilor în celule. Se administrează intern, 10-200 mg/zi în scop profilactic şi curativ. Eficacitatea profilactică este mai mică decât a vaccinului antigripal. Curativ, administrată în primele zile de boală poate scurta evoluţia acesteia şi poate scădea frecvenţa complicaţiilor pulmonare. Ca reacţii adverse s-au semnalat: anxietate, tremor, cefalee, ameţeli, anorexie, greţuri. Este contraindicată în timpul sarcinii.

În afara acţiunii antivirale are şi efecte antiparkinsoniene, prin favorizarea transmisiei dopaminergice în sistemul nigrostriat.

Rimantadina este asemănătoare după structura chimică cu midantanul, manifestă aceleaşi proprietăţi, indicaţii şi reacţii adverse. $T_{½}$ este de două ori mai mare decât la midantan, constituind 24-30 de ore. Într-o măsură mai mică decât midantanul acţionează asupra SNC. În legătură cu aceasta este utilizată mai frecvent.

Faţă de ambele preparate se dezvoltă rapid rezistenţa virală.

A doua grupă de preparate inhibă fermentul neuraminidaza, care prezintă o glicoproteină formată pe suprafaţa virusurilor gripei de tipul A şi B. Acest ferment contribuie la pătrunderea virusului în celulele „ţintă" din aparatul respirator. Inhibitorii specifici ai neuraminidazelor (acţiune competitivă reversibilă) preîntâmpină răspândirea virusurilor legate de celulele infectate. Se deregleazǎ replicarea virusurilor.

Unul din inhibitorii acestui ferment este **zanamivirul**. Se administrează intranazal şi prin inhalare (în pulbere). La administrarea locală nu s-au evidenţiat reacţii adverse. Rareori pe fondalul patologiei aparatului respirator s-a semnalat bronhospasm.

Alt preparat – **oseltamivir** (Tamiflu®) se foloseşte sub formă de eter etilic. Preparatul se absoarbe bine din tractul gastrointestinal. Este suportat relativ bine. Aproximativ 15% din bolnavi au semnalat greaţă, mai rar vomă. Pentru micşorarea reacţiilor dispeptice este recomandat ca preparatul să se administreze în timpul meselor.

Au fost sintetizate preparate utilizate atât în gripă, cât şi în alte infecţii virale. Din preparatele sintetice, inhibitori ai sintezei acizilor nucleici, face parte **ribavirina**, care prezintă un analog guanizinic. În organism se fosforilează. Monofosfatul de ribavirină inhibă sinteza nucleozidelor guaninice, iar trifosfatul oprimă ARN-polimeraza virală şi deregleazǎ formarea ARN_m. Este eficientă în virusul gripei tipul A şi B, infecţia virală sinciţială respiratorie gravă (se administrează prin inhalare), în

febra hemoragică cu sindrom renal şi în febra Lassca (intravenos). Din reacţii adverse sunt posibile erupţii cutanate, conjunctivită. În experimente s-a determinat că ribavirina posedă acţiune mutagenă, teratogenă şi cancerigenă.

La preparatele diverse se referă **arbidolul**, derivat de indol care se utilizează în profilaxia şi tratamentul gripei, provocată de virusul gripei de tipul A şi B, precum şi în infecţii virale respiratorii acute. Arbidolul posedă şi activitate interferonogenă. În afară de aceasta, stimulează imunitatea celulară şi umorală. Se administrează intern. Preparatul se suportă bine.

Un alt reprezentant al acestei grupe este **oxolina**, care posedă acţiune virucidă. Preparatul se caracterizează printr-o eficacitate moderată în profilaxia gripei, rinitei de etiologie virală, adenovirusuri (se referă la viruşii ADN-dependenţi), lezările virale ale mucoasei bucale, cheratoconjunctivite, cheratita herpetică, unele boli de piele de origine virală (psoriazisul simplu vezicular). Se utilizează local. Oxolina poate provoca senzaţie de arsură.

Mangiferina (Alpisarina[R]) este un preparat de origine vegetală. Posedă activitate antivirală împotriva virusurilor ADN din grupa virusurilor herpetice.

Se foloseşte în tratamentul herpesului simplu la bolnavii stomatologici.

Se administrează intern 0,1g de 3-4 ori pe zi, timp de 5-10 zile. Concomitent se efectuează aplicaţii pe piele (unguent 5%) şi mucoase (unguent 2%) de 2-3 ori pe zi, fără pansament. Cura de tratament – 10-30 de zile. Curele repetate se efectuează în recidive.

La folosirea corectă a preparatului reacţiile adverse lipsesc.

Riodoxolul posedă activitate antivirală împotriva Herpes Zoster. De asemenea, manifestă acţiune anticandidozică.

Indicaţii: bolile mucoasei bucale (stomatită aftoasă acută, stomatită aftoasă cronică recidivantă, eritem polimorf exudativ, lichen plan eroziv-necrotic, gingivostomatită ulceronecrotică).

Se utilizează local sub formă de unguent pe porţiunile lezate şi ţesuturile adiacente de 1-3 ori pe zi pe parcursul a 1-4 săptămâni.

Reacţii adverse: hiperemie uşoară, senzaţie de arsură.

Tebrofenul manifestă acţiune virucidă.

Indicaţii: vezi oxolina.

Se utilizează local sub formă de unguent 0,25; 0,5 sau 1%. În tratamentul leziunilor mucoasei bucale se utilizează unguentul de 0,25 sau 0,5% de 3-4 ori pe zi până la începutul epitealizării elementelor morfologice ale erupţiilor. Pentru tratamentul lezărilor cutanate se foloseşte unguentul de 2, 3 şi 5% de 3-4 ori pe zi, timp de 3-7 zile şi mai mult.

Reacţii adverse: este posibilă senzaţia de arsură uşoară la locul aplicării.

Florenalul are acţiune neutralizantă în privinţa virusurilor.

Indicaţii: afectări virale ale mucoasei bucale şi tegumentelor.

Unguentul se aplică de 3-4 ori pe zi până la începutul epitelizării.

Din ***reacţii adverse*** este posibilă senzaţia de arsură rapid tranzitorie.

Helepina este un preparat de origine vegetală, activ împotriva virusurilor de tipul Herpes 1 şi 2, de asemena, herpes Zoster. Este extract din planta *Lespedeza hedysaroides*. Este mai eficientă la debutul bolii.

Este *indicată* în stomatite de etiologie virală.

Se utilizează intern şi local. Adulţilor se administrează intern câte 0,1-0,2 g de 3 ori pe zi. Durata tratamentului constituie, în dependenţă de gravitatea bolii, de la 5 zile până la 4 săptămâni. Local, în stomatita herpetică, se foloseşte sub formă de unguent de 1% pentru aplicaţii pe mucoasa bucală de 2-6 ori pe zi.

Reacţii adverse: reacţii alergice.

În terapia antivirală sunt utilizate şi ***remediile biogene***, mai ales, ***interferonii***.

Interferonii (IFN) sunt o familie de glicoproteine cu masa moleculară mică, produşi şi secretaţi de către celulele organismului infectate cu virusuri şi de limfocite în cursul răspunsului imun; pot fi produşi, de asemenea, sub influenţa inductorilor de sinteză şi substanţe biologic active. Se formează în debutul infecţiei virale. Ei măresc stabilitatea celulei la afectarea de către virusuri. Au un spectru antiviral larg. Acţiune specifică faţă de anumite virusuri nu posedă, însă sunt specifici în privinţa celulelor macroorganismului. Rezistenţa virusurilor la interferoni nu survine. Peste câteva săptămâni după însănătoşire interferonii nu se depistează în sânge. Interferonii acţionează în mare măsură selectiv pentru specia care îi produce. Ei se leagă de receptorii de pe membrana celulară, care au specifitate de specie. Acţionarea receptorilor iniţiază o secvenţă de reacţii celulare, incluzând inducţia unor enzime: o proteinkinază care determină fosforilarea factorului de elongaţie 2, inhibând iniţierea lanţului peptidic; oligoadenilat sintetaza, care determină activarea unei ARN-aze şi degradarea ARN_m; o fosfodiesterază, care poate degrada nucleozizii terminali şi ARN_t, inhibând consectiv creşterea catenelor peptidice. Aceasta contribuie la inhibarea replicării virusurilor (tab. 80).

Interferonii umani se clasifică în 3 clase majore: IFN-alfa, produs de leucocite, IFN-beta, produs de fibroblaşti şi IFN-gama, produs de limfocitele imune. Fiecare clasă este heterogenă, cuprinzând mai multe specii moleculare. Interferonii umani se obţin din culturi de leucocite, fibroblaşti sau celule limfoblastoide sau prin tehnologia ADN recombinat.

Tabelul 80

Preparatele interferonilor

Tipurile de IFN	*Preparatele*
Tipul 1	
Alfaferonii	Interferonul leucocitar uman, egiferon, wellferon, leuchin, feron.
Betaferonii	Interferonul din fibroblaşti, rebif, feron.
Tipul 2	
Gamaferonii	Interferonul uman imun.
Interferonii recombinanţi (generaţia a doua)	
Tipul 1	
IFN-α 2a	Reaferon, roferon-A, viferon, interal.
IFN-α 2b	Intron-A, inrec, peginterferon.
IFN-α 2c	Berofor.
IFN-β	Avonex, feron.
Tipul 2	
IFN-γ	Interferonii recombinaţi (gamaferonii).

Ca preparate farmaceutice se folosesc: ***interferonul alfa-2a (Roferon^R), interferonul alfa-2b (Intron A^R), interferonul alfa-2c (Berofor^R), interferonul alfa-n3 (Alferon^R), interferonul beta (Fiblaferon^R), interferonul gama (Polyferon^R)***.

Interferonii au acţiune ***antivirală***, acţiune ***antiproliferativă*** şi acţiune ***imunomodulatoare***.

Spectrul antiviral este larg, incluzând virusurile herpetice, varicelozosterian, citomegalic, virusul hepatitei B, virusul papilomei etc. Interferonii induc enzime care blochează reproducţia virală prin inhibarea translaţiei ARN mesager în proteine (tab. 81).

Acţiunea antiproliferativă a fost dovedită folosind culturi de celule şi animale cu diferite tumori transplantate – leucemie, osteosarcom, melanom. Mecanismul acestei acţiuni are componente directe şi indirecte. Intervenţia directă constă în prelungirea ciclului de multiplicare a celulelor tumorale, epuizarea unor metaboliţi esenţiali şi liza celulară. Acţiunile indirecte constau în: sporirea antigenelor de suprafaţă, ceea ce grăbeşte recunoaşterea şi omorârea celulelor tumorale de către leucocitele citotoxice; creşterea lizei tumorale mediată de complement şi de leucocitele citotoxice; favorizarea agresionării citotoxice a celulelor tumorale de către macrofage, celule killer naturale şi limfocite T.

Acţiunea imunomodulatoare se evidenţiază *in vitro* prin creşterea activităţii celulelor „killer" spontane a limfocitelor umane şi a activităţii tumoricide a monocitelor umane, ca şi prin inducţia antigenilor de histocompatibilitate clasa I pe suprafaţa numeroaselor tipuri de celule.

Aplicaţiile terapeutice ale interferonilor sunt limitate în stadiul actual, **interferonul alfa-2a** fiind recomandat în leucemia cu celule păroase, în leucemia granulocitară cronică şi în sarcomul Kapoşi din cadrul SIDA (la bolnavii selecţionaţi depăşind vârsta de 18 ani). Produce regresia semnificativă a tumorii sau stabilizarea bolii. Studii controlate au demonstrat rezultate favorabile în formele cronice de hepatita B, unde beneficiul terapeutic se datorează predominant favorizării răspunsului imun. Rezultate bune au fost obţinute, de asemenea, în hepatita cronică non-A-non-B/C, constând în ameliorarea semnificativă clinică şi de laborator a formelor uşoare-moderate ale bolii. Beneficiul este atribuit inhibării replicării virale şi, în măsură mai mică, stimulării răspunsului imun. Se injectează subcutanat sau intramuscular.

Interferonul alfa-2b are aceleaşi indicaţii. Este recomandat şi pentru tratamentul vegetaţiilor veneriene (condylomata acuminata), unde acţionează atât ca antiviral, cât şi ca antiproliferativ. Este indicat în cazuri selecţionate, cu localizarea vegetaţiilor în zonele genitale externe şi perianală.

Indicaţiile acceptate sau recomandate pentru alte preparate de interferon sunt:

— ***interferonul alfa-2c***, sub formă de colir, în ***infecţii herpetice ale ochiului***, forme epiteliale acute şi forme recidivante;

— ***interferonul alfa-n1***, în injecţii intramusculare sau subcutanate, pentru tratamentul ***leucemiei cu celule păroase***;

— ***interferonul alfa-n3***, injecţii intralezionale în cazuri selecţionate de ***vegetaţii veneriene***;

— ***interferonul beta***, în perfuzii intravenoase, pentru tratamentul unor ***infecţii***

virale grave: encefalite, herpes Zoster generalizat şi varicelă la bolnavii imunodeprimaţi; sub formă de gel pentru tratamentul ***vegetaţiilor veneriene***. O direcţie nouă este utilizarea interferonului-β în tratamentul ***sclerozei diseminate difuze***, care se referă la grupa maladiilor cronice demielinizante ale sistemului nervos. Această patologie se întâlneşte destul de frecvent, mai ales, la persoanele tinere şi duce la invaliditate. În ultimii ani pentru tratamentul acestei patologii a fost propus interferonul β-1b, care se obţine prin metoda ingineriei genetice. Preparatul respectiv se numeşte Betaferon[R]. Imbold pentru cercetarea acestei citokine au servit datele despre rolul virusurilor (în calitate de factor trigger) în dezvoltarea sclerozei multiple difuze. Imunoterapia este baza tratamentului contemporan al acestei boli. Acest preparat s-a dovedit a fi într-adevăr eficient, nu vindecă bolnavii, dar micşorează frecvenţa şi gravitatea acutizărilor şi progresarea bolii. Respectiv, se micşorează frecvenţa spitalizării bolnavilor. Astfel, Betaferonul este primul remediu medicamentos în tratamentul formei remitente şi secundare a sclerozei diseminate difuze progresive. Se administrează preparatul subcutanat;

– ***interferonul gama***, în injecţii subcutanate, se utilizează pentru tratamentul granulomatozei cronice (sau granulomatoză septică).

În **practica stomatologică** se foloseşte interferonul leucocitar. Nu se absoarbe prin mucoasă şi se inactivează repede de către enzime. De aceea se utilizează, în temei, local. Contribuie la prevenirea afectării virale, reduce gravitatea, accelerează procesele de regenerare tisulară şi preîntâmpină evoluţia complicaţiilor.

Indicaţii: profilaxia şi tratamentul stomatitelor virale, verucilor virale, amigdalitei herpetice, herpes zoster.

Se utilizează sub formă de soluţie de pulbere uscată în apă distilată (1000 UA în 2 ml). Se aplică pe mucoasa bucală sau inhalator. Pentru o inhalare se folosesc 3 fiole, conţinutul cărora se dizolvă în 10 ml apă distilată de temperatura camerei. Prelucrarea mucoasei se efectuează de 2 ori pe zi cu intervale nu mai puţin de 1-2 ore. Pentru tratamentul gingivitei de etiologie virală se foloseşte unguentul cu conţinut de interferon.

Ca reacţii adverse a fost semnalat cu o frecvenţă mare un sindrom de tip gripal („flu-like") cu febră (68% din bolnavi), oboseală (61%), frisoane (46%), cefalee, mialgii (39%). Alte reacţii nedorite relativ frecvente (peste 5%) sunt: erupţii cutanate, uscăciunea gurii, greaţă, diaree, vomă, tulburări de gust, tulburări de vedere. Uneori se produce leucopenie (17%) şi creşterea enzimelor hepatice (12%).

Proprietatea de a induce sinteza interferonilor este caracteristică nu numai pentru virusuri, dar şi pentru numeroase bacterii, rickettsii, extracte din fungi şi mucegaiuri şi diverşi compuşi chimici. Unii interferonogeni sunt utilizaţi în terapeutică. Astfel, în infecţiile virale oftalmice uneori se utilizează interferonogenul **Poludan**[R]. După natura chimică reprezintă acidul poliadeniluridilic. Preparatul se administrează în sacul conjunctival şi subconjunctival.

Pentru administrare internă este sintetizat un inductor endogen al interferonului **Amixina**[R], un compus sintetic cu masă moleculară mică din grupa fluorenilor. El sporeşte producţia interferonilor de către celulele-T. Este, de asemenea, un imunostimulator şi posedă acţiune antivirală directă.

Se utilizează în gripă şi alte infecţii respiratorii virale acute, în hepatitele virale A şi B, infecţii neurovirale, herpes, infecţii citomegalovirale.

Preparatul este bine suportat. La administrare de scurtă durată (1-2 prize) nu manifestă reacții adverse. La administrarea de lungă durată preparatul cumulează. Indicii terapeutici sunt limitate (coeficientul de inofensivitate este de 2-4). Este posibilă intoleranța individuală. Este contraindicat la gravide.

Cicloferonul este un interferonogen sintetic cu masă moleculară mică, cu activitate antivirală, imunostimulatoare și antiinflamatoare. Pătrunde repede în sânge și celule, prin bariera hematoencefalică. Ușor se elimină din organism. Se deosebește cu ototoxicitate mică.

Este indicat în infecțiile HIV, neurovirale (meningita seroasă acariană, scleroza diseminată, arahnoidită), hepatite virale acute și cronice (A, B, C, D), citomegalovirale, herpes de diversă localizare, stări de imunodeficiență de diversă etiologie, infecții urogenitale și chlamidioză.

Se administrează intramuscular sau intravenos câte 0,25 g o dată pe zi timp de 2 zile, apoi peste o zi. În herpes simplu și zoster se efectuează cura de 10-12 zile după schemă; cura se repetă după 10-12 zile – 5-7 injecții. În hepatită – 4 cure câte 5 injecții; durata medie a curei – 40 de zile.

Este contraindicat la gravide, în perioada de alăptare, ciroză hepatică decompensată.

Tabelul 81

Preparatele antivirale

Nr. d/o	*Denumirea preparatului*	*Prezentare*	*Mod de administrare*
1.	Rimantadină Rimantadinum	Comprimate, câte 0,05 g.	Câte 1-2 comprimate de 1-3 ori pe zi (după mese).
2.	Aciclovir Acyclovirum	Comprimate, câte 0,2; 0,4; 0,6 și 0,8 g.	Câte 1 comprimat de 2-3 ori pe zi.
		Flacoane, câte 0,25 și 0,5 g substanță uscată.	Înainte de administrare conținutul flaconului se va dizolva în apă purificată. Intravenos, prin perfuzie (cu 50-10 ml sol. 0,9% de clorură sodică), fiecare 12 ore.
		Unguent 2,5% și 3%, câte 4,5; 5,0; 10,0 și 15,0 g.	De administrat retropalpebral, de 5 ori pe zi.
		Unguent (cremă) de 5%, câte 2,0; 3,0; 4,5; 5,0; 10,0 și 20,0 g.	De aplicat pe porțiunile lezate de 5 ori pe zi, cu intervale de 4 ore.
3.	Valaciclovir Valacyclovirum	Comprimate, câte 0,5 g.	Câte 1-2 comprimate de 2-3 ori pe zi.
4.	Ribavirină Ribavirinum	Comprimate, câte 0,2 g.	Câte 1 comprimat de 3-4 ori pe zi (după mese).
5.	Zidovudină Zidovudinum	Comprimate, câte 0,1 g. Capsule, câte 0,2 și 0,25 g.	Câte 2 comprimate de 6 ori pe zi. Câte 1-2 capsule de 4-6 ori pe zi.
6.	Arbidol Arbidolum	Comprimate, câte 0,025; 0,05 și 0,1 g.	Profilaxia gripei: câte 0,1-0,2 g pe zi (înainte de mese) (10-14 zile). Tratamentul gripei: câte 0,2 g de 4 ori pe zi (înainte de mese) (32 zile).

7.	Oseltamivir Oseltamivirum	Capsule, câte 0,075 g.	Câte 1 capsulă de 2 ori pe zi.
8.	Amixina Amixinum	Comprimate, câte 0,125 g.	Câte 1-2 comprimate pe zi (după mese). De la a 3ª zi câte 1 comprimat peste 48 de ore.
9.	Oxolină Oxolinum	Unguent 0,25% şi 0,5%, câte 10,0 g.	Retropalpebral, badijonarea mucoasei nazale de 1-2-3-5 ori pe zi.
10.	Odoxuridină Idoxuridinum	Flacoane cu soluţie 0,1% şi 0,2%, câte 10 ml.	Câte 1 picătură în ambii ochi fiecare oră ziua şi peste fiecare 2 ore – noaptea.
11.	Bonafton Bonaphtonum	Comprimate, câte 0,1 g. Unguent 0,05%, câte 10,0 g. Unguent 0,25%; 0,5% şi 1%, câte 25,0 şi 30,0 g.	Câte 1 comprimat de 3-4 ori pe zi (peste 1 oră după mese nemasticat). Retropalpebral, de 3-4 ori pe zi. De aplicat pe porţiunile lezate ale pielii, genitaliilor, mucoasei bucale, de 2-6 ori pe zi.
12.	Tebrofen Tebrophenum	Unguent 0,5%, câte 10,0 g. Unguent 2,5% şi 5%, câte 30,0 g.	Retropalpebral, de 3-4 ori pe zi. De badijonat porţiunile lezate de 2-3-4 ori pe zi.
13.	Florenal Florenalum	Unguent 0,5% câte 10,0. Pelicule oftalmice, câte 0,0002 g. Unguent 0,25% şi 0,5%, câte 30,0 g.	Retropalpebral, de 1-3 ori pe zi. Retropalpebral pleoapei inferioare, de 1-2 ori pe zi. Aplicaţii pe mucoasa bucală lezată de 3-4 ori pe zi.
14.	Riodoxol Riodoxolum	Unguent 0,25%; 0,5% şi 1%, câte 25,0 şi 30,0 g.	Aplicaţie pe suprafaţa lezată (în strat subţire) de 1-3 ori pe zi.
15.	Helepină Helepinum	Comprimate, câte 0,1 g. Unguent 1%, câte 30,0 g. Unguent 5%, câte 20,0 g.	Câte 1-2 comprimate de 3 ori pe zi (după mese). Aplicare pe mucoase de 2-6 ori pe zi. Aplicaţie pe porţiunile lezate ale pielii de 2-6 ori pe zi.
16.	Mangiferină Mangiferinum	Comprimate, câte 0,1 g. Unguent 2,5% şi 5%, câte 10,0 g. Unguent 5%, câte 10,0 şi 20,0 g.	Câte 1-2 comprimate de 3-4 ori pe zi. Se aplică pe porţiunile lezate ale mucoaselor şi pielii de 4-6 ori pe zi. Se aplică pe porţiunile afectate ale pielii de 2-3 ori pe zi.
17.	Interferon leucocitar Interferonum leucocyticum	Fiole cu conţinut de pulbere cu volum de 2 ml.	Conţinutul fiolei se dizolvă în 2 ml apă fiartă (răcită). Câte 5 picături în fiecare meat nazal de 2 ori pe zi. Soluţia se poate utiliza cu ajutorul inhalatorului. În stomatologie această soluţie se foloseşte aplicativ pe mucoasa bucală de 2 ri pe zi cu interval nu mai puţin de 1-2 ore. În tratamentul gingivitelor de etiologie virală se foloseşte unguentul cu conţinut de interferon.

Capitolul XXI. PRINCIPIILE GENERALE ALE TRATAMENTULUI INTOXICAŢIILOR ACUTE MEDICAMENTOASE ŞI NEMEDICAMENTOASE

Medicamentele sunt folosite pentru prevenirea, ameliorarea sau tratamentul anumitor maladii, însă ele prezintă şi un oarecare risc pentru cei ce le consumă. Consumul de medicamente a crescut enorm şi continuă să crească în toată lumea, de aceea este practic imposibil ca polipragmazia şi automedicaţia să nu genereze un şir de efecte negative ale utilizării lor reprezentate prin reacţii adverse, intoxicaţii medicamentoase, care definesc o boală nouă a civilizaţiei – „boala medicamentoasă".

Intoxicaţiile acute cu substanţe chimice, inclusiv cu medicamente, joacă un rol important în practica medicală şi se întâlnesc destul de des.

Creşterea chimizării în diferite ramuri de activitate economică, folosirea substanţelor chimice în viaţa de toate zilele, creşterea permanentă a arsenalului de medicamente măreşte posibilitatea contactului direct al omului cu agenţii chimici. Aceasta în anumite condiţii poate genera intoxicaţiile acute.

În ţările contemporane civilizate s-a creat „situaţia toxică", care constă în acumularea în mediul ambiant a unui număr mare de substanţe chimice, din care fiecare poate deveni cauza intoxicaţiei în anumite condiţii. În majoritatea ţărilor lumii se observă o tendinţă de creştere a numărului de intoxicaţii acute cu medicamente, chimicate casnice şi substanţe toxice folosite în industrie.

Dintre cauzele, care determină creşterea incidenţei intoxicaţiilor se pot marca: 1) condiţiile contemporane de viaţă, care impun necesitatea oamenilor de a utiliza permanent remediile sedative, tranchilizante; 2) comercializarea fără prescripţie medicală a multor medicamente; 3) apariţia intoxicaţiilor, de asemenea, este legată de alcoolism, narcomanii şi toxicomanii, care au căpătat în ultimii ani o răspândire şi mai largă; 4) un rol anumit îl joacă şi autotratamentul, păstrarea incorectă a medicamentelor.

Intoxicaţiile pot fi întâmplătoare, premeditate (suicidale) şi determinate de particularităţile profesiei. Intoxicaţiile sunt o problemă importantă de sănătate publică la nivel mondial. Conform datelor OMS, în anul 2004 aproximativ 346000 de oameni au decedat în toată lumea din cauza otrăvirii accidentale. Dintre aceste decese, 91% au avut loc în ţările mici şi cu venituri medii. Aproape un milion de oameni mor în fiecare an, ca urmare a sinuciderii. Se estimează că ingerarea deliberată a pesticidelor provoacă 370000 de decese în fiecare an.

Cel mai mare număr de intoxicaţii este cauzat de administrarea medicamentelor.

Letalitatea în condiţiile spitaliceşti între adulţi variază după datele diferitor autori de la 0,26% - 3% până la 7-20%, însă în anumite forme, de exemplu, intoxicaţiile cu acizi, baze - atinge 40%, cu monoxid de carbon - 30%.

Letalitatea în condiţiile clinice este cea mai mare în grupul bolnavilor suicidali; de exemplu în intoxicaţiile cu salicilaţi decesul a avut loc la 36%, iar cu barbiturice – la 22%.

Lista substanţelor chimice care provoacă intoxicaţii include circa 300 denumiri. De regulă, majoritatea intoxicaţiilor revine la câteva grupe de bază de toxice (5-6 denumiri). Intoxicaţiile cu aceste toxice, de obicei, este tradiţională pentru fiecare ţară. În Moldova mai des se întâlnesc intoxicaţiile acute cu alcool etilic, remediile hipnotice, preparatele psihotrope, analgezicele opioide şi neopioide, insecticidele organofosforice, monoxid de carbon şi alţi compuşi. Deosebit de mare este pericolul toxic la copii.

Pentru anul 2008, 0,3% din populaţia Moldovei cu vârsta cuprinsă între 15-59 de ani au decedat din cauza intoxicaţiilor, dintre care 0,2% bărbaţi şi 0,1% femei.

Este mare şi numărul absolut de decese în intoxicaţiile acute: în SUA atinge 8000, iar în Marea Britanie 6000 cazuri pe an. După datele Arena (1983), numai între copii în SUA anual mor 1500 persoane, totodată numărul deceselor din cauza intoxicaţiilor depăşeşte numărul de poliomielită, rujeolă, scarlatină şi difterie luate împreună.

În ultimii ani, mai ales, în Rusia, se semnalează creşterea permanentă a numărului de intoxicaţii accidentale. Afară de acestea, se înregistrează intoxicaţii acute criminale. Intoxicaţiile acute constituie 200-300 de oameni (3-5% din numărul de bolnavi) la 100000 populaţie anual (pentru comparaţie infarctul miocardic – 70-80 la 100000). Intoxicaţiile accidentale alcătuiesc 80%, suicidale – 18%, profesionale 2%.

Actualmente în lume se înregistrează în mediu aproximativ 120 intoxicaţii nemortale şi 13 mortale la 100000 pululaţie anual. În ţările Europei de vest şi SUA circa 50% de intoxicaţii revine copiilor (în Rusia – nu mai mult de 8%). Cauza principală – folosirea medicamentelor. Sexul predominant: intoxicaţiile suicidale – feminin; intoxicaţiile accidentale habituale (mai ales, intoxicaţiile alcoolice şi narcotice) – masculin.

Fără îndoială, că problema intoxicaţiilor acute a înaintat în faţa lucrătorilor sănătăţii publice obiective noi:

a. Pentru tratamentul intoxicaţiilor cu substanţe chimice au fost organizate centre şi secţii speciale de toxicologie.
b. Informarea largă a medicilor despre particularităţile toxice ale diferitor compuşi chimici.
c. Organizarea asistenţei medicale de specialitate a celor intoxicaţi.

De acordarea asistenţei medicale urgente la momentul oportun, de calificarea medicului, de corectitudinea şi plenitudinea ei de multe ori depinde viaţa accidentatului. De aceea fiecare medic, de orice specialitate, trebuie să cunoască principiile generale de acordare a asistenţei medicale urgente în intoxicaţiile acute cu medicamente şi alte substanţe chimice.

De menţionat, că principiile generale de asistenţă medicală urgentă în intoxica-

ţiile cu medicamente îşi păstrează importanţa lor şi în cazurile de intoxicaţii cu alte substanţe chimice.

Terapia oricărei intoxicaţii medicamentoase sau nemedicamentoase are, în principiu, două componente:

A. Tratament nespecific.

B. Administratrea de antidoturi specifice în cazul intoxicaţiilor cu substanţe pentru care există antidot.

Terapia unei intoxicaţii are următoarele scopuri:

1. Reducerea absorbţiei substanţelor toxice în sânge şi prevenirea astfel a acţiunii toxice asupra funcţiilor vitale ale organismului (administrarea absorbantelor, astringentelor, mucilaginoaselor, purgativelor);
2. Înlăturarea toxicului din locul prin care a pătruns în organism (prelucrarea pielii şi mucoaselor, lavajul cavităţii bucale, nazale, ochilor, stomacului, provocarea vomei, administrarea purgativelor);
3. Eliminarea substanţei toxice din organism (micşorarea concentraţiei toxicului absorbit în sânge şi organe – băutură în abundenţă, infuzii cu soluţii izotone de cristaloizi şi glucoză, diuretice etc.);
4. Inactivarea acţiunii substanţei toxice absorbite cu ajutorul antidoturilor specifice;
5. Înlăturarea tulburărilor funcţiilor vital importante – terapia simptomatică (stimularea respiraţiei, activităţii cardiace etc.).

Este clar, că ordinea măsurilor enumerate poate să se schimbe şi în fiecare caz concret, este determinată de particularităţile şi gravitatea intoxicaţiei şi alte condiţii. De exemplu, în cazul inhibiţiei puternice a respiraţiei, un rol hotărâtor pentru salvarea accidentatului poate avea restabilirea urgentă a metabolismului gazos şi circulaţiei sanguine. Anume cu aceasta se vor începe acţiunile medicului.

I. Reducrea absorbţiei substanţelor toxice în sânge şi înlăturarea lor din locul prin care au pătruns în organism

Dacă substanţa, care a provocat intoxicaţia, a fost aplicată pe piele sau mucoase, acestea trebuie spălate minuţios (cel mai bine cu apă curgătoare rece, fără fricţionarea pielii). Se va efectua neutralizarea acizilor cu baze, a bazelor cu acizi.

La pătrunderea substanţelor toxice prin plămâni, pe cale inhalatorie (CO, oxizii de azot, vapori de benzină, dicloretan, aerosol de insecticide etc.), trebuie stopată inhalaţia lor, accidentatul se scoate imediat din atmosfera intoxicată sau, dacă aceasta este imposibil, i se îmbracă masca antigaz. Apoi se efectuează măsuri pentru accelerarea eliminării toxicului (hiperventilare asistată).

De cele mai multe ori intoxicaţiile acute sunt provocate de substanţele administrate oral. De aceea, când toxicul a nimerit în stomac, în toate cazurile posibile, una din cele mai preferabile metode de detoxicare este lavajul gastric. Cu cât mai timpuriu se efectuează golirea stomacului, cu atât este mai eficientă. Această procedură se realizează cu ajutorul sondei. Ea este periculoasă la bolnavul inconştient, deoarece poate avea loc aspiraţia, de asemenea, la persoanele cu intoxicaţie gravă. În ultimul caz procedeul poate înrăutăţi funcţia sistemului cardiovascular.

Pentru spălarea stomacului prin sondă se cheltuie 10-15 litri de apă (primele porţiuni extrase se iau la expertiză). Mai întâi se efectuează lavajul gastric, apoi stomacul se spală cu apă caldă de câteva ori (peste 3-4 ore) până la eliberarea deplină de toxic.

Pentru neutralizarea sau legarea toxicului din stomac se folosesc diferite substanţe, care se adaugă la apa pentru lavaj:

Permanganatul de potasiu din calculul, aproximativ 1:5000 – 1:10000, oxidează toxicele organice, dar nu reacţionează cu substanţele anorganice. Preparatul posedă proprietăţi iritante, de aceea la finele lavajului el trebuie pe deplin înlăturat din stomac.

Albuşul de ou reacţionează cu multe toxice, formând compuşi insolubili. Acest complex se poate dezintegra şi toxicul se va elibera. De aceea peste un timp oarecare lavajul se va repeta. Proteina nu numai leagă toxicul, dar posedă totodată şi proprietăţi mucilaginoase şi astfel previne absorbţia substanţei şi iritarea mucoasei (acţiune protectoare). La finalizarea spălării, în stomac suplimentar se introduce albuş de ou.

Lavajul cu ***lapte*** se alternează cu spălarea cu apă, întrucât proteinele lui interacţionează cu multe toxice şi formează compuşi insolubili. După finalizarea lavajului, laptele (2-3 pahare) se poate lăsa în stomac. Dacă substanţa toxică este bine solubilă în grăsimi, atunci utilizarea laptelui poate îmbunătăţi absorbţia.

Cărbunele medicinal este un absorbant bun, eficient în intoxicaţiile cu substanţe organice şi anorganice. Adsorbţia toxicului reprezintă un proces reversibil, de aceea complexul cărbune – substanţă necesită îndepărtare. Cărbunele se introduce în stomac sub formă de suspensie apoasă (20,0; 30,0; 50,0 g).

Tanina (pură sau în asociere cu soluţie de iod şi cărbune activat) precipită un număr mare de compuşi organici şi anorganici, inclusiv alcaloizii. Complexul toxicului cu tanina, de asemenea, este instabil. Preparatul se adaugă la apă, pentru lavajul gastric din calculul 0,5%. Afară de aceasta, două linguri de tanină cu adăugarea a 20,0-30,0 g de cărbune activ şi două linguriţe de soluţie de iod se dizolvă în 1000 ml de apă pentru introducerea în stomac. Un pahar de această mixtură poate fi lăsat în stomac după lavaj.

Oxidul de magneziu este o bază slabă, nu are acţiune iritantă, neutralizează mulţi acizi minerali. De obicei se iau 3 linguri de preparat la 2000 ml apă. Ionul de magneziu manifestă acţiune inhibitoare asupra SNC. În legătură cu aceasta, după finalizarea lavajului, este necesar de a îndepărta preparatul totalmente din stomac.

În lipsa sondei la accidentatul conştient, spălarea stomacului se poate realiza cu administrarea repetată a câtorva pahare de apă şi iritarea faringelui posterior, provocând astfel în mod mecanic voma.

În acele cazuri, când lavajul este imposibil, recurg la remediile vomitive. Cu acest scop se administrează 1 ml de soluţie 0,5% de apomorfină subcutanat. Este necesar de avut în vedere, că preparatul poate potenţa starea de deprimare în intoxicaţiile cu substanţele inhibitoare ale SNC. Afară de apomorfină, voma se poate provoca cu pulbere de muştar (½-1 lingură de pulbere la un pahar de apă caldă), cu sare de bucătărie (2 linguri la pahar). De menţionat, că în cazul vomei nu are loc îndepărtarea sigură a toxicului şi este posibilă aspiraţia maselor vomitive.

În intoxicația cu substanțe, care afectează mucoasele (acizi, baze), voma se evită, deoarece poate cauza lezarea repetată a mucoasei esofagului (chiar până la perforație). E posibilă aspirația substanțelor și combustia căilor respiratorii.

Pentru retenția absorbției substanțelor din intestin se administrează adsorbante (cărbune medicinal) și purgative. Preferință se dă sulfatului de sodiu (30,0-50,0 g); sulfatul de magneziu, în dereglarea funcției renale, poate manifesta acțiune inhibitoare asupra SNC, iar uleiul de ricin contribuie la absorbția toxicelor liposolubile. Se efectuează și spălătura intestinului.

La administrarea subcutanată a substanței toxice, absorbția ei din locul introducerii se poate încetini prin injectările repetate în această regiune a soluției de epinefrină ori prin aplicarea pungii cu gheață. Dacă e posibil, se aplică garoul mai proximal, care reduce circulația sanguină și creează o stază venoasă în regiunea administrării preparatului. Toate acestea reduc acțiunea toxică sistemică a substanței.

II. Eliminarea substanței toxice din organism

Dacă substanța s-a absorbit și manifestă acțiune resorbtivă, eforturile trebuie să fie îndreptate spre eliminarea cât mai urgentă din organism. În acest scop se folosesc metode **intracorporale** de intensificare a detoxicării naturale (diureza forțată) și metode extracorporale (hemodializa, dializa peritoneală, hemosorbția, exsanguinotransfuzia, limforeea).

Metoda diurezei forțate constă în administrarea asociată a unui volum mare de lichid (apă) și a remediilor diuretice active (furosemid, manit). Administrarea lichidului urmărește și alt scop: datorită creșterii volumului circulant de sânge are loc diluarea (hemodiluția) toxicului în urma căreia concentrația lui în sânge se reduce. În unele cazuri, alcalinizarea sau acidifierea (oxidularea) urinei, în funcție de proprietățile substanțelor, contribuie la eliminarea mai rapidă a substanțelor datorită reducerii reabsorbției în tubii renali.

În procesul eliminării medicamentelor și toxicelor prin rinichi capătă importanță pH-ul urinei. De exemplu, compușii cu caracter acid (sulfamidele, barbituricele etc.) se concentrează rapid în urina alcalină. Pentru alcalinizarea urinei se poate folosi hidrocarbonatul de sodiu intern (până la 10-15 g/zi) sau intravenos (soluție 1,5-5% până la 0,5-1 l). Această indicație urmărește, de asemenea, scopul lichidării acidozei.

Compușii bazici (alcaloizii, bazele cuaternare etc.), dimpotrivă, se concentrează mai bine în urina acidă. Pentru acidularea urinei se folosește clorura de amoniu câte 1,0 g de 4 ori/zi intern.

Cu ajutorul metodei diurezei forțate se pot elimina numai substanțele libere, nelegate cu proteinele și lipidele sanguine. La folosirea acestei metode este necesară monitorizarea echilibrului electrolitic și introducerea corectivelor în conținutul de ioni. Diureza forțată este contraindicată în insuficiența cardiovasculară acută, insuficiența renală și iminența edemului cerebral sau pulmonar.

În afară de diureza forțată se folosește hemodializa și dializa peritoneală. În ***hemodializă*** (de la grec. dialysis – eliminare) – (rinichi artificiali) sângele trece prin dializator prevăzut cu o membrană semipermeabilă, eliberându-se într-o măsură considerabilă de substanțele toxice necuplate cu proteinele (de exemplu, de barbiturice).

Hemodializa este contraindicată în hipotensiune arterială marcată. Hemodializa este indicată îndeosebi în intoxicațiile foarte grave, de asemenea, în intoxicațiile care decurg pe fondalul oliguriei pronunțate sau anuriei. Hemodializa permite de a spori de multe ori eliminarea barbituricelor și altor hipnotice, alcoolului etilic, alcoolului metilic, lichidelor tehnice, salicilaților etc., însă toxicele fixate durabil de țesuturi, se elimină dificil. Hemodializa este indicată vital în intoxicațiile cu substanțele care afectează funcția renală (compușii mercurului).

Dializa peritoneală constă în „spălarea" cavității peritoneale cu soluție de electroliți. În funcție de caracterul intoxicației se folosesc anumite soluții de dializă, care contribuie la eliminarea mai rapidă a substanțelor în cavitatea peritoneală. Pentru profilaxia infecțiilor, concomitent cu soluția de dializă, se administrează antibiotice. În perioada eficienței înalte a acestor metode, ele nu sunt universale, întrucât nu toți compușii chimici dializează bine.

O metodă reușită de detoxicare este ***hemosorbția***. În acest caz substanțele toxice, care se găsesc în sânge, se absorb pe sorbanți speciali (de exemplu, pe cărbunele activ granulat incorporat în proteine sanguine). Această metodă permite o detoxicare suficientă a organismului în intoxicațiile cu preparatele antipsihotice, anxiolitice, compușii organofosforici etc. Metoda este eficientă și în acele cazuri, când preparatele se dializează slab (inclusiv substanțele legate cu proteinele plasmatice) și hemodializa nu dă rezultate pozitive.

În tratamentul intoxicațiilor acute se folosește, de asemenea, operația de ***exsanguinotransfuzie*** (transfuzia sanguină de substituție). În aceste cazuri emisia de sânge se asociază cu transfuzia de sânge de la donator. Folosirea acestei metode este indicată, mai ales, în intoxicațiile cu substanțe, care acționează direct asupra sângelui, de exemplu, methemoglobinizante (nitriți, nitrobenzeni etc.). Afară de aceasta, metoda este foarte eficientă în intoxicațiile cu compuși macromoleculari, ce formează legături trainice cu proteinele plasmatice. Operația de exanguinotransfuzie e contraindicată în dereglări circulatorii acute, tromboflebite.

Dacă intoxicația a avut loc cu substanțe care se elimină prin plămâni, atunci respirația forțată este unul dintre cele mai importante proceduri de tratament al acesteia (de exemplu, cu anestezice generale inhalatorii). Hiperventilația se poate provoca cu analepticul carbogen, sau prin intermediul respirației asistate.

Intensificarea biotransformării substanțelor toxice în organism nu joacă vre-un rol esențial în tratamentul intoxicațiilor acute.

III. Inactivarea acțiunii substanței toxice absorbite

În privința unui șir de substanțe toxice (medicamente, insecticide, toxice industriale etc.) există agenți care sunt capabili să interacționeze cu dânsele direct prin reacții chimice sau fizico-chimice și să neutralizeze acțiunea toxică, să înlăture toxicul din legătura lui cu biosubstratul prin competiție sau să manifeste antagonism funcțional, așa-numitele antidoturi. Deși, numărul acestor substanțe nu este mare, ele joacă un rol important în tratamentul specific al intoxicațiilor acute.

Dacă s-a stabilit substanța, care a provocat intoxicație, se recurge la detoxicarea organismului cu ajutorul **antidoturilor**.

După mecanismul de acţiune antidoturile se împart în fizice, chimice şi fiziologice (tab. 82).

Tabelul 82

Antidoturile	*Mecanismul de acţiune*
Antidoturile fizice (absorbantele)	Adsorb pe suprafaţa lor toxicele şi nu permit pătrunderea lor în sânge. Astfel de calităţi posedă preparatele cărbunelui activat şi lutului alb.
Antidoturile chimice	Intră în reacţie cu toxinele. În cursul reacţiei ele se dezactivează, produsul reacţiei se elimină din organism. La antidoturile chimice se referă bazele (în intoxicaţii cu acizi), acizi (în intoxicaţii cu baze). Unitiolul, pentacina, tetacina-calciu, trimetacina, diferoxamina metansulfonat formează cu metalele complexe netoxice, iar tiosulfatul sodic – sulfite netoxice. Reactivatoarele colinesterazei (aloxim, dipiroxim, dietixim, izonitrozina) intră în reacţie cu complexele organofosforice şi eliberează fermentul. Similar acţionează albastrul de metilen în intoxicaţia cu cianură şi substanţe methemoglobinoformatoare.
Antidoturile fiziologice	De regulă, interacţionează cu aceeaşi receptori ca şi substanţele producătoare de intoxicaţii: nalorfina şi naloxona – în intoxicaţii cu morfină, atropina în intoxicaţii cu substanţe anticolinesterazice etc.

După V. Ghicavîi et al., 2010.

Din grupa antidoturilor fac parte substanţele care inactivează toxicul prin mecanisme chimice sau fizice, sau prin antagonism farmacologic la nivelul sistemelor fiziologice, receptorilor etc. (tab. 83). Astfel în intoxicaţia cu sărurile metalelor grele se folosesc compuşii, care formează cu ele complexe netoxice (de exemplu, unitiolul, dimercaprolul, D-penicilina, sărurile EDTA). Sunt cunoscute antidoturi, care intră în reacţie cu substanţa şi eliberează substratul (de exemplu, oximele reactivatorii colinesterazei; în mod analogic acţionează antidoturile, folosite în intoxicaţiile cu substanţele care formează methemoglobina). În intoxicaţiile acute se folosesc pe larg antagoniştii farmacologici (atropina – în intoxicaţiile cu remediile anticolinesterazice; naloxona – în intoxicaţia cu morfină etc.). De obicei, antagoniştii interacţionează competitiv cu aceeaşi receptori ca şi substanţele, care provoacă intoxicaţii. O cale de perspectivă este elaborarea de anticorpi specifici faţă de remediile care frecvent sunt cauza intoxicaţiilor.

Tabelul 83

Unele substanţe medicamentoase folosite ca antidoturi

Antidotul	*Toxicul*	*Mecanismul de acţiune*
Clorură de amoniu	Fenciclidina.	Diureza acută.
Atropina	Insecticide de organofosforice şi carbamatice, esteri ai colinei (carbacolina), substanţe M-colinomimetice.	Inhibiţia competitivă a receptorilor muscarinici.

Acetilcisteina	Paracetamol.	Completează rezervele de glutation, previne evoluția insuficienței hepatice și renale.
Albastru de metilen	Cianurile, hidrogenul sulfat; toxice methemoglobino-formatoare: cetrimid, crezoli, dapsonă, nitrați, fenoli, primachina.	Intensifică transformarea methemoglobinei în hemoglobină.
Acid ascobic (vitamina C)	Substanțe chimice ce provoacă methemoglobunemie; se utilizează local albastru de metilen la persoanele cu deficit de 6-G-FD.	Intensifică transformarea methemoglobinei în hemoglobină.
Acid folic	Antagoniștii acidului folic (ex. metotrexat, trimetoprim, piritramină, metanol).	Traversează metabolismul blocat al fosfaților; stimulează metabolismul metanolului dependent de folați.
Deferoxamină	Preparatele fierului.	Formează chelați cu ionii de fier.
Dimercaptrol	Arseniu, cupru, plumb, aur, mercur.	Formează chelați cu ionii metalelor.
Etanol	Etilenglicol, metanol.	Inhibă metabolismul metanolului până la formaldehidă și acid folic; inhibă metabolismul etilenglicolului până la glicoaldehidă și glicolat.
Fenoxibenzamină	Hipertensie pronunțată, provocată de clonidină, metilfenidat, metisergidă, inhibitorii MAO, oxifedrină, fenilefrină.	Blocant al α-adrenoreceptorilor cu durată lungă de acțiune, provoacă vasodilatație periferică.
Fentolamină	Hipertensie pronunțată, provocată de clonidină, metilfenidat, metisergidă, inhibitorii MAO, oxifedrină, fenilefrină.	Blocant al α-adrenoreceptorilor cu durată scurtă de acțiune, provoacă vasodilatație periferică.
Glucoza	Insulina, hipoglicemiantele perorale	Mărește concentrația de glucoză în sânge.
Glucagon	β-adrenoblocante	Omite blocarea β_1 și β_2-adrenoreceptorilor, stimulează formarea de AMPc cu efect inotrop pozitiv.
Gluconat de calciu	Fluoruri, Acid fluorhidrat	Leagă ionii de fier.
Heparină	Ergotamină (intoxicație cronică), Acid aminocaproic, Acid tranexamic	Corectează starea hipercoagulării.
Hidrocarbonat de sodiu	În intoxicații cu substanțe care provoacă acidoză și acidularea urinei.	Alcalinizarea urinei; previne cristalizarea sulfamidelor în tubii renali; pentru corecția acidozei metabolice.

Continuare tabelul 83

Metionină	Paracetamol	Completează depozitele de glutation, preîntâmpină dezvoltarea insuficienței hepatice și renale.
Naloxonă	Remedii opiacee.	Inhibitor competitiv la nivelul receptorilor opioizi.
Neostigmină	Colinolitice	Remediu anticolinesterazic, provoacă acumularea acetil colinei în fanta receptorilor colinergici.
Nitroprusiat de sodiu	Hipertensie pronunțată provocată de ergotamină și metisergidă.	Dilată vasele periferice, în rezultat scade tensiunea arterială.
Penicilamină	Cupru, plumb, mercur, zinc, aur.	Formează chelați cu ionii metalelor.
Protamină sulfat	Heparină	Antagonist al heparinei
Reactivatorii colinesterazei (aloxim, dipiroxim, izonitrozină)	Compușii organofosforici.	Eliberează colinesteraza din legătura cu anticolinesterazicele.
Tetacina de calciu	Plumb	Formează chelați cu ionii de plumb.
Tiosulfat de sodiu	Cianurile și compușii lor (acrilnitrat).	Completează depozitele de tiosulfat necesar pentru transformarea ionilor CN în tiocinat.
Unitiol	Intoxicații cu compușii de crom, bismut, mercur, aur, arsen.	Eliberează enzimele tiolice din legătură cu ionii metalelor.
Vitamina K	Anticoagulante indirecte.	Omite enzima epoxidreductaza inhibată.

De menționat, cu cât mai timpuriu este început tratamentul cu antidoturi, cu atât e mai înaltă eficiența lor. Rezultatul terapiei cu antidoturi e puțin eficient în leziunile deja inițiate ale țesuturilor, organelor și sistemelor, precum și în stadiile terminale ale intoxicației.

IV. Tratamentul simptomatic al intoxicațiilor acute

Tratamentul simptomatic joacă un rol important în tratamentul intoxicațiilor acute. Această terapie este deosebit de apreciabilă în intoxicațiile cu substanțe, împotriva cărora nu există antidoturi specifice. Mai întâi de toate trebuie menținute funcțiile de importanță vitală – respirația și circulația sanguină.

Tulburările respirației. Sunt unul din simptomele cele mai frecvente și periculoase. Cauzele dereglărilor respiratorii pot fi: inhibiția centrului respirator, obturarea căilor respiratorii (secret bronhial, salivă și mase vomitive, edemul sau spasmul coardelor vocale), bronhospasmul, paralizia musculaturii respiratorii, atelectazia

pulmonară. În toate cazurile de tulburări respiratorii pronunţate este indicată intubaţia, aspirarea conţinutului bronhial şi respiraţie asistată. În dereglări respiratorii mai puţin însemnate, legate de inhibiţia centrului respirator (intoxicaţie cu barbiturice, alcool etc.), de asemenea, în imposibilitatea efectuării intubaţiei şi respiraţiei asistate, recurg la folosirea analepticelor (bemegrid, etimizol etc.). Dacă inhibiţia respiraţiei este provocată de morfină şi alţi analogi, atunci analepticele nu sunt indicate, întrucât pot provoca convulsii. Superior eficient în acest caz este naloxona, nalorfina. Intoxicaţia cu miorelaxante periferice, deopotrivă cu respiraţia artificială necesită decurarizare.

O problemă complexă este combaterea edemului pulmonar. Pentru descărcarea circuitului mic accidentatului i se dă o poziţie şezândă şi sub controlul tensiunii arteriale se administrează gangliolitice. Întrucât în edemul pulmonar cauza principală a dereglărilor respiratorii este spumegarea lichidului, dar nu însăşi prezenţa lui în căile respiratorii, pentru încetarea spumegării se folosesc substanţele care reduc tensiunea superficială. Cea mai accesibilă din ele este alcoolul etilic, care se inhalează sub formă de vapori în amestec cu oxigen. Pentru profilaxia evoluţiei de mai departe a edemului se administrează glucocorticoizi hidrosolubili (prednisolon, dexametasonă), antihistaminice şi se efectuează terapia deshidratantă. Infuzia lichidelor este contraindicată.

În caz de bronhospasm (intoxicaţie cu anticolinesterazice, insecticide organofosforice) se folosesc remediile bronhodilatatoare din grupa M-colinoblocantelor.

Hipoxia. Dezvoltarea ei poate fi legată nu numai de tulburările respiraţiei externe, dar şi de dereglările circulaţiei, formarea methemoglobinei, hemoliză, blocajul enzimelor respiratorii. Pentru lichidarea hipoxiei în afară de terapia patogenică (corecţia respiraţiei externe, funcţiei cardiace, tonusului vascular, exanguinotransfuziei etc.) se foloseşte oxigenul. Inhalarea aerului îmbogăţit cu oxigen până la 40-60% este indicată fiecărui accidentat. Însă în intoxicaţii grave cu unele toxice (CO, methemoglobinoformatoare, toxice hemolitice, anticolinesterazice, barbiturice ş.a.) metoda obişnuită de inhalaţie a oxigenului poate fi insuficientă. În aceste cazuri este indicată hiperbarooxigenoterapia în barocameră cu 2-3 atmosfere. Această metodă permite de a asigura temporar respiraţia tisulară, evoluţia proceselor de detoxicare a toxicului şi de a îmbunătăţi considerabil rezultatele terapiei cu antidoturi.

Dereglările funcţiei cardiace. Astfel de complicaţie apare datorită acţiunii toxice directe a toxicului asupra miocardului, hipoxiei, tulburărilor hidroelectrolitice şi acidobazice. Factorii enumeraţi pot duce la diminuarea funcţiei contractile a miocardului, tulburărilor de ritm şi conductibilitate, de asemenea, la stop cardiac. Din substanţele tonicardiace în practica tratamentului intoxicaţiilor acute se folosesc glicozidele cu acţiune rapidă. Pentru combaterea aritmiilor (fără tulburări ale conductibilităţii) se folosesc antiaritmicele (procainamida, lidocaina ş.a.). Intoxicaţia cu glicozide cardiace necesită corecţia imediată a balanţei electrolitice. În stopul cardiac este indicată administrarea epinefrinei în cavitatea ventriculului stâng cu masajul ulterior al cordului prin cutia toracică.

Dereglările tonusului vascular. Majoritatea toxinelor provoacă hipotensiu-

ne datorită inhibiției centrului vasomotor (hipnoticele, tranchilizantele, narcoticele etc.), efectului ganglioblocant, acțiunii simpato- și adrenolitice, acțiunii directe asupra musculaturii netede vasculare. Hipotonia duce la încetinirea circulației în organele vital-importante, ce agravează manifestările intoxicației, reține inactivarea și eliminarea toxicului și absorbția medicamentelor din țesutul subcutanat și mușchi. În dependență de mecanismul hipotensiunii pentru corecția TA se folosesc preparatele vasoconstrictoare din grupele adrenomimeticelor și analepticelor.

În intoxicația cu remedii vasoconstrictoare și alți agenți (analeptice, amfetamină) apare problema de caracter contrar: creșterea bruscă a TA, care se poate complica cu slăbiciune cardiacă subită, hemoragie cerebrală, edem pulmonar. În calitate de remedii hipotensive se pot utiliza bendazolul, sulfatul de magneziu, fentolamina etc. Ganglioblocantele în anumite cazuri pot provoca creșterea de mai departe a TA.

Sindromul convulsiv apare, în primul rând, în intoxicațiile cu toxice convulsivante (pentetrazol, stricnină, bemegridă), preparate anticolinesterazice (neostigmină, insecticide etc.), insulină, derivați de fenotiazină (în faza inițială de intoxicație). Alegerea agentului anticonvulsivant în multe cazuri depinde de caracterul intoxicației.

În toate cazurile remediile anticonvulsivante se administrează în doze minimale, care controlează convulsiile (spre a evita influența negativă asupra centrului respirator). Deopotrivă cu barbituricele, sulfatul de magneziu, benzodiazepinele, colinoliticele etc., în condițiile clinice se pot folosi miorelaxantele cu acțiune periferică. Miorelaxantele cu acțiune antidepolarizantă sunt puțin active în intoxicațiile cu remediile anticolinesterazice. Dimpotrivă, suxametoniul acționează mai sigur și mai îndelungat ca de obicei. Utilizarea miorelaxantelor presupune transferul obligatoriu al bolnavului la respirație asistată.

Șocul anafilactic. Această complicație gravă poate apare la folosirea penicilinei, preparatelor proteice și substituenților plasmatici ș.a. Mai rar se întâlnește la administrarea insulinei și altor hormoni polipeptidici. Asistența urgentă include înlăturarea colapsului, bronhospasmului, edemului laringean prin administrarea intravenoasă a epinefrinei (prin infuzie), de asemenea, menținerea respirației externe (inhalație cu oxigen). Ulterior se introduc intravenos glucocorticoizi (hidrocortizon, prednisolon, dexametazonă), preparate antihistaminice, iar în prezența convulsiilor – barbiturice, benzodiazepine (intravenos sau intramuscular.)

Alte dereglări. Unul din simptomele frecvente în intoxicațiile grave este starea de **comă**. Ea este mai caracteristică pentru intoxicațiile acute cu acțiune inhibitoare asupra SNC (anestezicele generale, analgezicele opioide, tranchilizantele, alcoolul etilic etc.). Însă coma poate apare și ca faza a doua în evoluția intoxicației cu stimulatoare ale SNC și toxice convulsivante. De aceea ea nu poate fi considerată ca un simptom diagnostic sigur. În timpul comei efectuarea măsurilor de reanimare este dificilă. Însă tendința insistentă de a scoate accidentatul din această stare cu ajutorul dozelor mari de analeptice este periculoasă și actualmente se apreciază critic. Aceste încercări deseori duc la apariția convulsiilor, foarte periculoase în condițiile hipoxiei prezente. Este posibilă, de asemenea, evoluția dereglărilor grave ale ritmului cardiac. De aceea mai rațională este terapia de susținere a funcțiilor vital importante. Dacă și

se utilizează analepticele (în perioada transportării intoxicatului), atunci ele se administrează *numai în doze, care asigură ventilarea pulmonară suficientă și restabilirea* unor reflexe (faringian, laringian).

În **intoxicațiile cu lichide corosive** (acizi, baze) și vapori care lezează mucoasa căilor respiratorii poate apare sindromul algic pronunțat, pentru îndepărtarea căruia se folosesc analgezicele opioide.

Deseori intoxicațiile acute se complică cu infecție secundară. Pe fondalul fenomenelor de stază pulmonară (mai ales, în evoluția îndelungată a intoxicației), atelectazelor, aspirației de salivă și maselor vomitive se dezvoltă ușor pneumonia. Ele pot fi și consecința acțiunii lezante directe a unor vapori și gaze asupra bronhiilor și parenchimului pulmonar. În toate cazurile sunt indicate antibioticele cu scop profilactic și de tratament.

O problemă dificilă în terapia intoxicațiilor grave o alcătuiește susținerea stării acidobazice, balanței electrolitice și metabolismului energetic.

Capitolul XXII. FARMACOTERAPIA BOLILOR STOMATOLOGICE PRINCIPALE

Farmacoterapia raţională a bolilor, care se întâlnesc în practica stomatologică, include atât remediile necesare pentru pregătirea pacientului pentru intervenţia stomatologică (sedative, tranchilizante, neuroleptice, analgezice, anestezice locale ş.a.), cât şi îndreptate la tratamentul afecţiunii de bază – antiseptice, remediile chimioterapice, antiinflamatoare steroidiene şi nesteroidiene, de asemenea, preparatele care contribuie la creşterea reactivităţii organismului – biostimulatoare, vitamine, macro- şi microelemente, imunostimulatoare, angioprotectoare etc.

Succesul tratamentului şi sfârşitul favorabil al bolii pot fi asigurate de cunoştinţe profunde ale diferitelor grupe farmacologice, capacitatea de a administra farmacoterapia adecvată în dependenţă de caracterul procesului patologic şi prezenţa patologiei concomitente, deprinderi de gândire clinicofarmacologică.

La selecţia medicamentelor şi a asocierii lor stomatologul trebuie să cunoască efectele adverse şi complicaţiile, care pot apare în decursul tratamentului, să le poată prevedea şi să fie capabil să administreze, în caz de necesitate metodele respective de corecţie. Erudiţia înaltă şi cunoştinţele profesionale sunt necesare medicului la rezolvarea problemelor legate de acordarea primului ajutor în condiţiile clinicii stomatologice (şoc anafilactic, hemoragie acută, stări comatoase, angor pectoral, criză hipertensivă, bronhospasm ş.a.).

Tratamentul afecţiunilor principale ale dinţilor şi parodonţiului

Frica şi durerea, suferite de pacient în timpul aflării în fotoliul stomatologic, deseori agravează lucrul stomatologului. De aceea, pe larg se utilizează aşa-numita premedicaţie, adică pregătirea pacientului către intervenţia stomatologică. ***Pentru înlăturarea fricii, emoţiilor, tensiunii*** în condiţii de policlinică sau ambulatoriu, se utilizează ***tranchilizante*** (diazepam, fenazepam, clozepid, mebicar, amizil, clordiazepoxid ş.a.), ***bromuri*** (bromura de sodiu, bromura de potasiu) şi ***preparate de provenienţă vegetală*** (odolean, talpa-gâştei, pasiflora), dar şi (rar) ***neuroleptice*** (droperidol, haloperidol ş.a.).

Suprimarea durerii se realizează prin anestezie locală. Pentru anestezia superficială se utilizează benzocaină (anestezină), piromecaină, lidocaină, mai rar – tetracaină (dicaină). Pentru anestezia prin infiltraţie şi de conducere se folosesc procaină (novocaină), articaină, etidocaină, trimecaină, prilocaină, lidocaină, ultracaină, mepivacaină, bupivacaină, care de obicei se combină cu vasoconstrictoare (epinefrină, norepinefrină ş.a.) pentru sporirea şi prelungirea analgeziei.

Pentru reducerea durerii se administrează, de asemenea, analgezice, în temei – neopioide (metamisol, mefenamină, ketorolac, naproxen, ibuprofen, acid acetilsa-

licilic, paracetamol, ketoprofen ş.a.). Atunci când sunt indicate analgezicele opiacee, se aleg preparatele, care mai slab inhibă centrul respirator (pentazocină, tramadol, dipidolor).

Neuroleptanalgezia (administrarea neurolepticului droperidol şi analgezicului opioid fentanil) şi ***narcoza*** în practica stomatologică de ambulatoriu se utilizează rar. Majoritatea intervenţiilor se efectuează cu anestezie locală, completată la necesitate cu anestezie balansată sau ***ataralgezie***, care se atinge prin asocierea diazepamului cu fentanil.

Una din cele mai răspândite boli stomatologice este ***caria dentară***. Tratamentul ei se efectuează cu remedii atât cu acţiune locală, cât şi resorbtivă. Pentru înlăturarea tartrului dentar moale se utilizează soluţie 3% de peroxid de hidrogen (apă oxigenată). Prelucrarea antiseptică a cavităţilor cariate se realizează cu apă oxigenată, cloramină, alcool etilic. Un rol important în profilaxia şi tratamentul cariei multiple se acordă terapiei de remineralizare. Baza ei o alcătuieşte prelucrarea dinţilor cu complexe ce conţin fluoruri, fosfaţi şi calciu (soluţie de 2-4% de fluorură sodică, lac cu fluor, geluri, soluţie de 3% de „Remodenta", geluri ce conţin fosfat de calciu etc.). Pentru recalcificarea dentinei ramolite se utilizează paste care conţin hidroxid de calciu.

Pentru îmbunătăţirea proceselor metabolice în ţesuturile dentare dure intern şi injectabil se administrează preparatele calciului, fluorului, calcitrină, vitaminele D, C, B_1, B_6, B_5.

În tulburările pronunţate ale salivaţiei, însoţite de vâscozitate mărită a salivei, proces important în evoluţia cariei, se administrează bromhexină şi remedii expectorante vegetale (preparate de termopsis, podbal ş.a.).

În pulpită, pentru analgezia procedurilor (manipulaţiilor), se utilizează anestezia prin infiltraţie mandibulară sau intraligamentară, intrapulpară (lidocaină, articaină, mepivacaină). Dacă este posibilitate de a păstra vitalitatea pulpei, se utilizează ***metoda biologică de tratament***, cu utilizarea preparatelor ***antibacteriene*** (antibiotice, remedii chimioterapice sintetice, eugenol), ***antiinflamatoare*** (glucocorticoizi), ***enzimatice*** şi, de asemenea, a remediilor ce conţin hidroxid de calciu, care stimulează formarea dentinei.

Necrotizarea pulpei dentare se produce cu pastă arsenioasă sau cu paste ce conţin paraformaldehidă.

După înlăturarea pulpei dentare în pulpită sau periodontită, ***canalele radiculare se prelucrează*** cu ***soluţii de antiseptice*** (peroxid de hidrogen, etanol, hipoclorit de sodiu, cloramină, clorhexidină, nitrofural, lizocim, iodinol, EDTA ş.a.). ***Flora microbiană*** în focarele periapicale se inhibă cu ***antibiotice cu spectru larg de acţiune*** (trebuie de ţinut cont de posibilitatea reacţiilor alergice).

La înlăturarea deplină a pulpei necrotizate din canale contribuie ***enzimele proteolitice*** (tripsina, chimotripsina ş.a.). ***Pentru desensibilizare, micşorarea fenomenelor traumatice şi inflamatorii*** (edem ş.a.) local se utilizează ***glucocorticoizii***.

În periodontite stimularea proceselor reparative în ţesutul osos se atinge cu carotolină, vitamina A, aevit, lizocim, calcitonină, care se includ în componenţa pastelor pentru obturarea canalelor.

La tratamentul dinţilor (cu multiradiculoni) ***cu canale dificil permeabile*** se foloseşte ***metoda rezorcinformolică***, iar la necesitate – ***electroforeză cu preparatele***

iodului (soluţie alcoolică de iod, soluţie de iodură de potasiu, soluţie Lugol) sau ***enzimele proteolitice***. ***Pentru lărgirea canalelor*** se întrebuinţează EDTA disodic. ***În componenţa pastelor pentru plombarea canalelor*** se introduc rezorcină, formol (formalină), timol, eugenol ş.a.

Pentru atenuarea durerii şi ***înlăturarea inflamaţiei*** se administrează ***analgezice-antipiretice*** şi ***antiinflamatoare nesteroidiene*** (metamizol, acid acetilsalicilic, diclofenac, indometacină, piroxicam, ketoprofen, naproxen ş.a.) şi ***asocierile lor cu tranchilizante***.

La evoluţia gravă a proceselor pioinflamatorii în regiunea maxilofacială (periostită, osteomielită, flegmon, abces ş.a.) se efectuează ***terapia antibacteriană intensivă*** (antibiotice, remedii chimioterapice sintetice, se administrează intern sau injectabil, iar antisepticele – local), ***antiinflamatoare*** (antiinflamatoare nesteroidiene – indometacină, diclofenac, piroxicam ş.a. sau remedii antiinflamatoare steroidiene – hidrocortizon, prednisolon, dexametazonă, triamcinolonă) ***desensibilizantă*** (difenhidramină, prometazină, clemastină, diazolină, loratadină, cloropiramină ş.a.), ***stimulatoare a regenerării*** (metiluracil, nucleinat de sodiu, T-activină, levamisol, prodigiozan, pirogenal, preparate vitaminice, stimulatoare biogene (biosed, glucozamină, peloiddestilat, plasmol, propolis, suc din kalanhoe, corp vitreu, FIBS) şi adaptogene, antiseptice (Tonsurid®).

În gingivite şi maladiile parodonţiului local se utilizează ***preparatele antibacteriene*** (clorhexidină, cloramină, apă oxigenată, permanganat de potasiu, etacridină lactat, lizocim, novoimanină, sangviritrină, neomicină, metronidazol, nitrofural, furazolidon ş.a.), ***heparină***, ***dimexid***, ***enzime proteolitice*** (tripsină, chimotripsină, terilitină), ***nucleaze*** (ARN-aza, ADN-aza).

Pentru stimularea proceselor regenerative în tampoanele curative se introduc metiluracil, solcoseril, actoveghină; ele se prepară pe ulei de cătină, ulei de măceş, soluţie uleioasă de vitamina A, aevit ş.a.

În gingivita hipertrofică în papilele gingivale se introduc soluţie de hialuronidază, soluţie 40% de glucoză, ***se utilizează aplicaţii cu vagotil, dimexid, suc de pătlagină***.

În formele abscedate grave de gingivită şi parodontită intern se administrează preparate antibacteriene, luând în consideraţie microflora pungii gingivale (mai larg se utilizează antibiotice cu spectru larg de acţiune, lincomicină, fuzidină, microlide, metronidazol), ***remedii antiinflamatoare*** (indometacină, diclofenac, piroxicam etc.), ***desensibilizante*** (difenhidramină, prometazină, cloropiramină, clemastină, diazolină, fencarol etc.), ***remediile stimulatoare ale proceselor reparative*** (vitamine, metiluracil, stimulatoare biogene etc.); ***reparative ale mucoasei*** (insadol, carbenoxolonă, carotolină, maraslavină, ulei de cătină, olazol, poliminerale, solcoseril, ulei de măceş etc.).

22.1. FARMACOTERAPIA MALADIILOR MUCOASEI BUCALE

Mucoasa bucală participă la perceperea iritanţilor gustativi, tactili, de durere ş.a., împiedică pătrunderea infecţiei, posedă capacitate de absorbţie şi eliminare. Afectările mucoasei bucale deseori sunt manifestări ale multor afecţiuni (diabet zaharat, leucoză, pemfigus, lichen rubor plan etc.). În aceste cazuri primordial se va

efectua tratamentul acestor patologii, iar tratamentul mucoasei bucale – asociat. În dependență de patogenia maladiei se utilizează diverse grupe de medicamente.

Remediile antiinflamatoare:

a) ***Cu acțiune locală: astringente*** (tanină, frunze de salvie, flori de mușețel, romazulan, salvină, coajă de stejar ș.a.), ***preparate enzimatice*** (tripsină, chimotripsină, ribonuclează, dezoxiribonuclează, hialuronidază ș.a.), ***glucocorticoizi*** (unguent cu hidrocortizonă, prednisolon, fluocinolonă, flumetazon), ***antiinflamatoare nesteroidiene*** (unguent cu fenilbutazonă, indometacină, mefenamină sodică, dimexid, unguent cu heparină).

b) ***Cu acțiune resorbtivă: antiinflamatoare nesteroidiene*** (acid acetilsalicilic, salicilat de sodiu, fenilbutazon, diclofenac, indometacină, piroxicam, naproxen, ketoprofen ș.a.), ***sărurile de calciu, vitaminele C, P, E; glucocorticoizi*** (hidrocortizon, prednisolon, dexametasonă, triamcinolonă).

Medicamente antialergice: preparatele antihistaminice (difenhidramină, prometazină, cloropiramină, clemastină, diazolină, loratadină etc.), ***glucocorticoizi, tiosulfat de sodiu.***

Medicamente antibacteriene și antimicotice:

a) ***cu acțiune locală***: antisepticele (cloramină), soluție Lugol, apă oxigenată, iodinol, permanganat de potasiu, tetraborat de sodiu, acid boric, lactat de etacridină, nitrofural, verde de briliant, albastru de metilen, clorhexidină, novoimanină, hexetidină, sangviritină, tinctură de calendulă (gălbenele), citral, lizocim și combinate – hexaliz, dinexan A, laripront, gelmundizal, fitosept, pansoral, poliseptol, sebidină; ***antibiotice*** (neomicină, polimixină, gramicidină, sintomicină); ***antifungice*** – dequaliniu (Decamină[R]), nistatină, levorină etc.

b) ***cu acțiune resorbtivă: antibiotice*** (grupa penicilinei, macrolide, fuzidină, cloramfenicol, grupa tetraciclinelor, nistatină, levorină), ***remedii chimioterapice sintetice*** (sulfaetidol, sulfatiazol, sulfadimetoxină, sulfamonometoxină, sulfapiridazină, co-trimoxazol, ofloxacină, metronidazol ș.a.).

Medicamente antivirale: oxolină, bonafton, tebrofen, aciclovir, polivaccinul herpetic, dezoxiribonucleaza, interferon ș.a.

Medicamente ce stimulează regenerarea țesuturilor:

a) ***cu acțiune locală:*** vitaminele A, E, ulei de cătină albă și măceș, carotolină, balsamul Șostacovschi, unguent cu tezanși, metiluracil, propolis, actovegină, solcoseril.

b) ***cu acțiune resorbtivă:*** anabolizante nesteroidiene – orotat de potasiu, nucleinat de sodiu, metiluracil, steroidiene – metandrostenolon, fenobolină, nandrolonă, de asemenea aloe, FiBS, rumalon, vitaminele B_6, B_{12}, B_1, C, PP ș.a., actovegină, solcoseril.

Medicamente care reduc durerea:

a) ***cu acțiune locală:*** anestezice locale, astringente, mucilaginoase (mucilagii din amidon).

b) ***cu acțiune resorbtivă:*** analgezice neopioide (metamizol, acid acetilsalicilic, paracetamol ș.a.).

Medicamente antikeratoase: vitaminele A și PP, ulei de cătină albă și măceș.

Capitolul XXIII. FARMACOTERAPIA URGENȚELOR ÎN CONDIȚIILE PRACTICII DE MEDICINĂ DENTARĂ

Cu stări de urgență se poate întâlni medicul de orice specialitate, inclusiv în condițiile clinicii stomatologice. Astfel de cazuri solicită de la medic acțiuni urgente, rapide, precise, corecte, care vor permite de a lua măsurile necesare pentru salvarea vieții bolnavului.

În stările urgente, care se întâlnesc în practica medicului stomatolog se referă tulburările acute ale activității cardiace, circulației sanguine, respirației, funcției sistemului nervos central, ficatului, rinichilor, metabolismului etc.

Asistența urgentă în insuficiența cardiovasculară acută

Insuficiența acută a circulației sanguine (cardiovasculară sau circulatorie) apare la discordanța dintre necesitatea celulelor în oxigen (mai frecvent) și vascularizația lor. Insuficiența cardiovasculară acută este sindromul principal al unor stări patologice (hemoragii, traume, combustii, infecții, intoxicații, alergii ș.a.). O formă gravă a insuficienței acute a circulației sanguine este șocul, care apare la acțiunea asupra organismului a factorilor extremali și care se caracterizează cu tulburări ale funcțiilor vital importante ale organismului (hemodinamici, homeostaziei și metabolismului). Se evidențiază următoarele tipuri de șoc: hemoragic, traumatic, de dehidratare (hipovolemic), cardiogen, anafilactic, toxicoinfecțios.

În patogenia șocului hemoragic veriga principală este pierderea de sânge, care condiționează creșterea tulburărilor circulației sanguine, evoluția hipoxiei, acidozei, tulburările echilibrului electrolitic, tulburările funcției renale și altor modificări patologice.

În șocul traumatic odată cu hemoragia, importanța patogenetică are impulsația aferentă de durere din zona alterată și autointoxicarea organismului.

Asistența urgentă în acest tip de șoc include:

1. Stoparea urgentă a hemoragiei;
2. Asigurarea permeabilității căilor respiratorii, înlăturarea hipoxiei (ventilare pulmonară asistată, inhalarea oxigenului ș.a.);
3. Terapia de infuzie (transfuzii de sânge sau substituenți de sânge); lichidarea deficitului volumului circulator al sângelui;
4. Lichidarea sindromului algic cu ajutorul administrării intravenoase a analgezicelor narcotice – 1-2 ml sol. ***morfină clorhidrat,*** 1-2 ml sol. ***trimeperidină (promedol),*** sol. 3% 1 ml ***pentazocină lactat*** sau 1-2 ml sol. 5% ***tramal,*** rar – ***analgezice antipiretice*** (2-4 ml sol. 50% ***metamizol***). ***Pentru potențarea efectului analgezic*** se utilizează ***tranchilizante, neuroleptice,***

antihistaminice, anestezice. În traume, în regiunea fracturii sau hematomului se introduc 20 ml sol. 2% procaină sau trimecaină.

5. Combaterea ***tulburărilor progresive ale hemodinamiei (doze mari de glucocorticoizi: hidrocortizon*** – 1000-1500 mg, ***prednisolon*** – 200-300 mg, ***dexametasonă*** – 30-40 mg, ***norepinefrină, fenilefrină, efedrină, isoprenalină***).

Insuficienţa circulaţiei sanguine se poate manifesta sub formă de lipotimie (leşin) (tulburări de scurtă durată a conştiinţei, condiţionată de ischemia acută a creierului) sau ***colaps***.

În lipotimie bolnavul va fi culcat în aşa fel, încât capul să se afle mai jos decât picioarele, corpul se eliberează de îmbrăcămintea care strâmtorează, faţa se stropeşte cu apă, se dă să miroase amoniac.

În cazuri mai grave este necesar de administrat ***subcutan 1-2 ml niketamidă*** (***cordiamină***), ***1 ml*** sol. 10% de ***cafeină natriobenzoat, 2 ml*** sol. 10% de ***sulfocamfocaină*** şi/sau ***adrenomimetice*** (norepinefrină, dopamină, efedrină, epinefrină, fenilefrină).

Colapsul de obicei este cauzat de ***inhibiţia tonusului sistemului simpatic***. Destul de frecvent starea colaptoidă ***apare*** la ***administrarea ganglioblocantelor, simpatoliticelor, neurolepticelor, barbituricelor, anestezicelor locale*** şi altor medicamente. Scăderea tonusului vascular care apare în colaps duce la ***micşorarea vascularizării cerebrale***.

Asistenţa urgentă în colaps include:

1. Bolnavului i se atribuie o ***poziţie orizontală***;
2. ***Încetarea administrării medicamentului*** care a cauzat colapsul;
3. ***Administrarea antidoturilor***, dacă există;
4. ***Administrarea medicamentelor*** care ***cresc tonusul vascular*** – 0,5 ml sol. 0,1% de ***epinefrină***, 0,2-0,3 ml sol. 1% de ***fenilefrină*** i.v. sau s.c., 1 ml de ***niketamidă***, 1-2 ml sol. 10% de ***cafeină natriobenzoat***;
5. În caz de ***bradicardie pronunţată*** se administrează 0,5-1 ml sol. 0,1% de ***atropină***;
6. ***Utilizarea glucocorticoizilor*** (hidrocortizon – 3-5 mg/kg, prednisolon – 0,5-1 mg/kg);
7. ***Efectuarea terapiei detoxicante*** (infuzii cu soluţii saline, substituenţi plasmatici).

Una din manifestările grave şi periculoase ale alergiei, inclusiv în clinica stomatologică, este **şocul anafilactic**, care este o reacţie alergică de tip imediat.

Asistenţa urgentă include:

1. ***Încetarea administrării medicamentului. Aplicarea garoului*** mai sus de locul administrării preparatului ce a provocat şoc, desigur dacă permite locul.
2. ***Injectarea epinefrinei*** câte 0,1-0,3 ml sol. 0,1% diluată cu 10 ml sol. isotonică de NaCl – lent i.v. sau i.m.
3. ***Administrarea*** a 90-180 mg ***prednisolon***, 400-800 mg ***hidrocortizon*** sau 4-20 mg ***dexametasonă***.
4. ***Administrarea antihistaminicelor*** (2-4 ml sol. 2,5% ***prometazină***, 2-4 ml

sol. 2% *cloropiramină*, 2 ml sol. 0,1% *clemastină* sau 5 ml sol. 1% *difenhidramină*) după restabilirea tensiunii arteriale.

5. *Utilizarea atropinei sulfat* din calculul 0,01 mg/kg (spasmolitic al musculaturii netede).
6. *Administrarea* 1-2 ml sol. 24% de *aminofilină* i.m. sau 10 ml sol. 2,4% i.v.
7. *Administrarea strofantinei*. În caz de insuficiență cardiacă acută – sol. 0,025% din calculul 0,25-0,5 mg la o injecție.
8. *Administrarea diazepamului, fenazepamului* în caz de *convulsii*.
9. *Terapie detoxicantă* (diuretice – furosemid, manit).
10. *Corectarea volumului circulator de sânge* – infuzia soluțiilor hidroelectrolitice, substituenților plasmatici.
11. *Penicilinază* 1 mln în caz de alergie provocată de penicilină.

Asistența urgentă în angorul pectoral

La apariția accesului de **angor pectoral** contribuie *stresurile emoționale, eforturile fizice, traume, intervențiile chirurgicale* etc.

Asistența urgentă include:

1. *Administrarea nitroglicerinei* (2-3 picături sol. alcoolică sau 1-2 comprimate câte 0,0005 sublingual). *În lipsa efectului administrarea se repetă.*
2. *Analgezice opioide*, dacă accesul nu se lichidează (morfină clorhidrat, fentanil).
3. *În excitație psihomotorie* – droperidol sau diazepam.
4. *Platifilină, oxibutirat de sodiu* (se utilizeaza rar).

Asistența urgentă în criza hipertensivă (pusecuri hipertensive)

La evoluția puseului pot contribui *suprasolicitarea psihoemoțională, durerea, frica și alți factori nefavorabili.*

Asistența urgentă în puseul hipertensiv constă în administrarea i.v. a 6-8 ml sol. 0,5% de *bendazol* (Dibazol[R]) sau a *altor vasodilatatoare* (minoxidil, nitroprusiat de sodiu în perfuzie) sau ganglioplegice cum este camsilatul de trimetafan.

Celelalte măsuri, de regulă, se realizează în spital și *includ*:

1. *Clonidină* (0,15-0,3 mg în 10 ml sol. isotonică de NaCl i.v. sau i.m.).
2. *Diazoxid* (0,3 g i.v. timp de 10-30 sec.); în efect insuficient se administrează repetat peste 10-30 min.
3. *Nitroprusiat de sodiu* (începând de la 0,025-0,05 mg/min, majorând treptat doza până la 0,3-0,9 mg/min, intravenos).
4. *Verapamil* (i.v. în doza 0,05-1,2 mg/min, doza totală nu mai mult de 50 mg).
5. *Furosemid* (120-150 mg) sau *acidul etacrinic*.
6. *Sulfat de magneziu*.
7. *Droperidol*.
8. *Diazepam*.

Se mai pot utiliza *β-adrenoblocante, α-adrenoblocante, nitrați, hidralazină* ș.a.

Asistenţa urgentă în insuficienţa respiratorie acută

Insuficienţa respiratorie acută – ***stare vital periculoasă, care apare în tulburările ventilării şi/sau metabolismului gazos***. Cauzele pot fi: patologia intracraniană, obstrucţia căilor respiratorii, tulburările hemodinamicii sistemice şi pulmonare, stările hipoxice de diversă geneză, ce contribuie la hipoxemie şi hipercapnie.

Asistenţa urgentă în insuficienţa respiratorie acută include următoarele măsuri:

1. ***Asigurarea permeabilităţii căilor respiratorii*** (înlăturarea corpilor străini, mucusului ş.a.).
2. ***Respiraţie artificială*** (asistată).
3. ***Oxigenoterapie***.
4. ***Administrarea analgezicelor*** şi ***neurolepticelor***, ***analgezicelor opioide*** şi ***neopioide***, efectuarea ***anesteziei de conducere*** la bolnavii cu traumă gravă a ***cutiei toracice*** şi ***abdomenului***.
5. ***Utilizarea medicamentelor care susţin funcţia sistemului cardiovascular***: ***cardiotonice*** (strofantină), ***ganglioblocante*** (azametoniu, trepiriu, hexametoniu), care ***măresc rezistenţa la hipoxie*** (oxibutirat de sodiu, acid ascorbic, citocrom C ş.a.), care ***micşorează spasmul vaselor periferice*** (clorpromazină).

Asistenţa urgentă în astmul bronşic

Accesele de astm bronşic sunt posibile la bolnavii în cele mai diferite situaţii, inclusiv în cabinetul stomatologic. Măsurile principale trebuie să fie direcţionate spre combaterea bronhospasmului, edemului mucoasei bronhiale şi hipoxiei.

Se utilizează:

1. ***Epinefrină*** (0,2-0,5 ml sol. 0,1% s.c.).
2. ***Orciprenalină*** (astmopent, alupent) sub formă de inhalaţii, comprimate sublinguale. Se mai utilizează, de asemenea, ***adrenomimetice*** β_2***-selective – berotec, salbutamol, salmeterol, fenoterol*** ş.a.
3. ***Preparate xantinice*** (10 ml sol. 2,4% ***aminofilină*** (Eufilină[R]) i.v. sau în accese de gravitate medie şi mare ***a amestecului bronholitic*** (1 ml sol. 24% aminofilină + 20 ml sol. 40% glucoză i.v.), 0,5 ml sol. 0,05% orciprenalină i.m.).
4. ***Glucocorticoizi (în stări grave)***, de exemplu, 60-90 mg prednisolon i.v.
5. ***Glicozide cardiace*** (la evoluţia insuficienţei cardiace) – corglicon, strofantină.
6. ***Oxigenoterapia***. În coma hipoxică se efectuează ventilarea artificială a plămânilor (respiraţie asistată).

ANEXA 1. INDEXUL NOZOLOGIC ŞI SINDROMOLOGIC

Caria

Profilaxia cariei

Preparatele vitaminelor şi vitaminoidelor

Orotat de potasiu
Lizocim
Metiluracil
Hidrocarbonat de sodiu
Nucleinat de sodiu

Preparatele ce conţin săruri de calciu, fosfor, fluor

Ribonucleaza

Tratamentul cariei

Epinefrină
Algipor
Hidroxid de calciu
Dimexid
Iodinol
Lizocim
Anestezicele locale
Hidrocarbonat de sodiu
Fluorat de sodiu
Analgezice-antipiretice
Anestezice generale
Propolis
Retinol
Nitrat de argint
Tiamină
Acetat de tocoferol
Anxiolitice
Clorhexidină bigluconat
Alte antiseptice (peroxid de hidrogen, etanol, eter)
Acid ascorbic
Ergocalciferol
Calcitrină

Pulpită

Preparatele pentru anestezie în tratamentul pulpitei

Anestezice locale
Anestezice generale

a. Metode vitale de tratament a pulpitei

Adroxon
Remediile antiseptice
Hidrocortizon
Hidroxid de calciu
Caolină
Dexametazonă
Iruxol
Aprotinină
Cloramfenicol
Lizocim
Metiluracil
Oxitetraciclină
Oxicelodex
Prednisolon
Retinol
Tocoferol acetat
Tripsină
Chimotripsină cristalică
Consurid
Eritromicină

Devitalizarea pulpei

Iodură de potasiu
Acid ascorbic
Anhidridă arsenioasă
Nitrat de argint
Preparatele enzimatice
Soluţie de aldehidă formică

Periodontită

Periodontită acută toxică

Preparate hormonale
Iodură de potasiu

Periodontită acută infecţioasă

Ampiox
Ampicilină
Antibiotice
Antihistaminice
Vitamine şi vitaminoide

Gentamicină
Preparate hormonale
Dimexid
Iodinol
Cloramfenicol
Lizocim
Lincomicină
Analgezice antipiretice
Novoimanină
Oxitetraciclină
Sangviritrină
Tripsină
Chimotripsină cristalică
Clorhexidină bigluconat
Periodontită cronică
Hidrocortizon
Dexametasonă
Dimexid
Imozimază
Iodinol
Caratolină
Levamisol
Cloramfenicol
Lizocim
Lincomicină
Ulei de cătină albă
Ulei de măceş
Metiluracil
Metronidazol
Mefenamină sodică
Novoimanină
Oxitetraciclină
Prednisolon
Propolis
Retinol
Nitrat de argint
Timogen
Tocoferol
Tripsină
Soluţie de aldehidă formică
Chimopsină
Clorhexidină bigluconat
Consurid
Lactat de etacridină

Leziuni ale dinţilor altele decât cele carioase

Hipoplazia smalţului
Glicerofosfat de calciu
Gluconat de calciu
Retinol
Riboflavină
Tiamină
Fitină
Fluoroza dinţilor
Orotat de potasiu
Glicerofosfat de calciu
Gluconat de calciu
Acid ascorbic
Acid nicotinic
Metiluracil
Nucleinat de sodiu
Polivitamine
Retinol
Riboflavină
Tiamină
Fitină
Necroza ţesuturilor dentare dure
Vezi Hipoplazia smalţului
Hiperestezia ţesuturilor dentare dure
Preparatele fluorului
Glicerofosfat de calciu
Gluconat de calciu
Bicarbonat de sodiu
Fluorat de sodiu
Sensigel
Nitrat de argint
Corp vitros
Fitină
Elgifluor
Ergocalciferol
Defect cuneiform
Glicerofosfat de calciu
Gluconat de calciu
Lactat de calciu
Acid ascorbic
Piridoxalfosfat

Piridoxină
Tiamină
Fitină
Fosfotiamină

Eroziunea țesuturilor dentare dure

Fluoratul de sodiu
Fluorlac

Abraziunea crescută a țesuturilor dentare dure

Vezi Hiperestezia țesuturilor dentare dure

Bolile țesuturilor parodontale

Gingivită catarală

Galascorbină
Imozimază
Unguentul „Gioxizon"
Unguent cu heliomicină
Ulei de măceș
Metiluracil
Metronidazol
Tinctură de calendulă
Ribonuclează
Sangviritrină
Suc de kalanchoe
Solcoseril-dental
Sulfacetamidă
Tripsină
Chimotripsină cristalică
Clorhexidină bigluconat
Citral

Gingivită hipertrofică

Vezi Gingivită catarală, de asemenea:
Iodură de potasiu
Hialuronidază
Maraslavină
Propolis
Rezorcină
Solcoseril-dental

Gingivită descuamativă

Vezi Gingivită catarală, de asemenea:
Benzocaină

Remediile astringente și mucilaginoase

Bumecaină
Piromecaină
Solcoseril-dental

Gingivită ulceronecrotică

Bio- și imunostimulatoarele

Galascorbină
Dimexid
Iodinol
Orotat de potasiu
Pantotenat de calciu
Carotolină
Acid ascorbic
Rizom de răculeț
Cloramfenicol
Frunze de salvie
Unguent „Ghioxizon"
Unguent cu heliomicină
Ulei de măceș

Anestezicele locale

Tinctură de calendulă
Usninat de sodiu

Analgezice antipiretice

Oxitetraciclină
Olazol

Polivitamine

Preparate ce conțin fier

Antiviralele

Retinol
Riboflavină
Solcoseril-dental
Tiamină
Acetat de tocoferol
Pojarniță (Sunătoare)

Preparate enzimatice

Clorhexidină bigluconat
Clorofilipt
Flori de mușețel
Cianocobalamină
Citral
Ectericid
Lactat de etacridină

Parodontită

Parodontită cu evoluție cronică

Amitriptilină
Anabolizante steroidiene
Antibiotice
Antihistaminice
Antiseptice
Bio- și imunostimulatoare
Astringente și mucilaginoase
Galascorbină
Hemostatice
Pantotenat de calciu
Metronidazol
Analgezice antipiretice
Polivitamine
Preparate ce conțin fier
Preparate ce conțin săruri de calciu, fosfor, fluor
Retinol
Riboflavină
Solcoseril-dental
Tiamină
Tocoferol acetat
Anxiolitice
Preparate enzimatice
Cianocobalamină

Parodontită (în stadiul de acutizare)

Vezi Parodontită cronică, de asemenea:
Preparate hormonale

Parodontoză

Vitamine și vitaminoide
Bio- și imunostimulatoare
Antihistaminice
Analgezice antipiretice
Tantum verde
Anxiolitice
Preparate ce conțin săruri de calciu, fosfor, fluor

Stomatită

Stomatită herpetică acută (stadiul inițial)

Antihistaminice
Dezoxiribonuclează
Orotat de potasiu
Levamisol
Lizocim
Metiluracil
Nucleinat de sodiu
Prodigiozan
Antivirale
Timogen
Tripsină
Chimotripsină cristalică
Lactat de etacridină

Stomatită herpetică acută (stadiul de regresie)

Benzocaină
Carotolină
Ulei de cătină albă
Ulei de măceș
Propolis
Retinol
Suc de kalanchoe
Solcoseril-dental

Stomatită herpetică recidivantă

În perioada de acutizare: vezi stomatita herpetică acută
În perioada de remisie:
Vaccinul herpetic cultural inactivat
În amigdalita herpetică:
Antivirale
Anestezice locale

Stomatita aftoasă cronică recidivantă (sindromul Behcet)

Vitamina P
Galascorbină
Histaglobulină
Diazepam
Carotolină
Acid ascorbic
Acid nicotinic

Aprotinină
Levamisol
Lizocim
Anestezice locale
Usninat de sodiu
Oxazepam
Piridoxină
Prednisolon
Prodigiozan
Riboflavină
Suc de kalanchoe
Solcoseril-dental
Tantum verde
Timogen
Clorhexidină bigluconat
Clordiazepoxid
Cianocobalamină
Citral

Micozele mucoasei bucale

Antiseptice
Polivitamine
Antimicotice

Eritemul exudativ polimorf

Antihistaminice
Benzilpenicilina sodică
Vitamina P
Histoglobulină
Dexametasonă
Gluconat de calciu
Pantotenat de calciu
Acid ascorbic
Acid boric
Levamisol
Procaină
Oxitetraciclină
Piridoxină
Prednisolon
Riboflavină
Tiamină
Timalină
Flori de mușețel
Citral

Bolile alergice ale mucoasei bucale

Antihistaminice
Astringente și mucilaginoase
Preparate hormonale
Acid ascorbic
Ulei de cătină albă
Ulei de măceș
Analgezice antipiretice
Polivitamine
Retinol
Tripsină
Chimotripsină

Traumele mucoasei bucale și buzelor

Antiseptice
Astringente și mucilaginoase
Carotolină
Ulei de cătină albă
Ulei de măceș
Anestezice locale
Analgezice antipiretice
Propolis
Retinol
Suc de kalanchoe
Solcoseril-dental
Tantum verde
Preparate enzimatice

Ulcer traumatic (decubital)

Vezi Traumele mucoasei bucale și ale buzelor
Solcoseril-dental
Tantum verde

Afecțiunile actinice ale mucoasei bucale

Preparate anabolizante
Antihistaminice
Vitamina P
Galascorbină
Hemostaticele
Acid ascorbic
Anestezice locale

Piridoxină
Preparate ce conțin săruri de calciu, fosfor, fluor
Prodigiozan
Riboflavină
Timalină
Timogen
Clorhexidină bigluconat
Citral

Bolile purulente ale pielii și mucoasei bucale

Verde de briliant
Vitamine și vitaminoide
Iruxol
Ihtiol
Orotat de potasiu
Levovinisol
Unguent „Ghioxizon"
Unguent cu heliomicină
Albastru de metilen
Metiluracil
Oxitetraciclină
Preparate ce conțin fier
Derivații fluorochinolonei
Eritromicină
Lactat de etacridină

Lichen rubor plan

Histoglobulină
Dexametasonă
Acid nicotinic
Piridoxină
Prednisolon
Retinol
Tiamină
Anxiolitice

Leucoplachie (leucocheratoză)

Vitamine și vitaminoide
Borat de sodiu

Pemfigus

Pemfigus malign (malefic)
Dexametasonă
Glicerofosfat de calciu
Gluconat de calciu
Lactat de calciu
Acid boric
Ulei de măceș
Albastru de metilen
Prednisolon
Retinol
Anabolizante steroidiene
Pemfigus benign
Antihistaminice
Acid ascorbic
Metronidazol
Hidroxiclorochină

Cheilite

Cheilita exfoliativă
Acid boric
Procaină
Anxiolitice

Cheilita de contact alergică, meteorologică, actinică

Dexametasonă
Acid ascorbic
Acid nicotinic
Piridoxină
Prednisolon
Metronidazol
Hidroxiclorochină
Riboflavină
Tiamină
Cheilita atopică
Antihistaminice
Histoglobulină
Dexametasonă
Piridoxină
Prednisolon
Metronidazol
Hidroclorochină
Riboflavină
Tiamină
Anxiolitice

Sindromul Rossolimo-Melkersson-Rosenthal

Antihistaminice
Benzilpenicilină sodică
Dexametasonă
Gluconat de calciu
Acid ascorbic
Oxitetraciclină
Polivitamine
Prednisolon
Prodigiosan
Metronidazol
Hidroclorochină

Glosite

Glosită catarală acută
Benzocaină
Vitamine şi vitaminoide
Astringente şi mucilaginoase
Tinctură de calendulă
Procaină
Clorhexidină bigluconat
Citral
Lactat de etacridină
Glosită descuamativă
Benzocaină
Antihistaminice
Acid ascorbic
Piridoxină
Polivitamine
Retinol
Riboflavină
Tiamină
Tocoferol acetat
Limbă neagră „păroasă", „piloasă"
Antihistaminice
Acid ascorbic
Procaină
Polivitamine
Retinol
Ergocalciferol

Periostită, abces, flegmon, pericoronarită
Antihistaminice
Antiseptice
Vitamine şi polivitamine
Astringente şi mucilaginoase
Gentamicină
Hidrocortizon
Imozimază
Lincomicină
Anestezice locale
Analgezice opiacee şi antipiretice
Benzilpenicilină sodică
Anestezice generale
Oxitetraciclină
Prednisolon
Derivaţii fluorochinolonei
Ribonuclează
Tripsină
Fuzidină sodică
Chimotripsină cristalică
Diferite antibiotice în functie de sensibilitatea bacteriana la antibiotice

Alveolită

Antibiotice
Antiseptice
Stimulatoare biogene şi imunomodulatoare
Hidroxilapatită
Analgezice antipiretice
Hemoragii alveolare
Hemostatice

Haimorite

Adrenomimetice
Antihistaminice
Vitamine şi vitaminoide
Analgezice antipiretice
Preparate ce conţin săruri de calciu, fosfor, fluor
Sulfamide

Actinomicoză

Antiseptice
Vitamine şi vitaminoide
Preparate hormonale
Iodură de potasiu
Orotat de potasiu
Levamisol

Timalină
Timogen

Sialadenită

Sialadenită acută
Antihistaminice
Benzilpenicilină sodică
Vitamine și vitaminoide
Dimexid
Gluconat de calciu
Nucleinat de sodiu
Procaină
Pilocarpină (Salogen)
Preparate enzimatice
Sialadenită cronică
Benzilpenicilină sodică
Dimexid
Iodură de potasiu
Procaină
Preparate enzimatice
Sindromul Șegren, sindromul Miculici (Mikulicz-Sjögren)
Dexametasonă
Acid ascorbic
Levamisol
Lizocim
Ulei de cătină albă
Borat de sodiu
Piridoxină
Prednisolon
Retinol
Riboflavină
Tiamină
Timalină
Timogen
Tocoferol acetat
Clorhexidină bigluconat

Xerostomie

Iodură de potasiu
Acid ascorbic
Lizocim
Borat de sodiu
Piridoxină
Polivitamine
Retinol
Riboflavină
Tiamină
Tocoferol acetat
Flori de mușețel

Nevrite

Antihistaminice
Iodură de potasiu
Glicerofosfat de calciu
Acid ascorbic
Hialuronidază
Procaină
Piridoxină
Polivitamine
Retinol
Riboflavină
Tiamină
Tocoferol acetat
Trimecaină
FIBS pentru injecții

Nevralgii

Vitamine și vitaminoide
Dezoxiribunucleaza
Diazepam
Carbamazepină
Antipsihotice
Analgezice antipiretice
Procaină
Trimecaină
Trimetină
Tricloretilen
FIBS pentru injecții

Tumoare ale regiunii maxilo-faciale (terapia asociată după extirparea tumoarei)

Antiseptice
Hidrocortizon
Acid nicotinic

Acid folic
Cofeina-benzoat de sodiu
Analgezice opiacee și antipiretice
Polivitamine
Prednisolon

Dereglări psihovegetative cauzate de stresul psihoemoțional

Cofeina-benzoat de sodiu
Hipnotice
Anxiolitice

Anomalii dentomaxilare

Vitamine și vitaminoide
Preparate ce conțin săruri de calciu, fosfor, fluor
Anxiolitice

Glosalgia

Benzocaină
Vitamine și vitaminoide
Hemostimulină
Lidocaină
Analgezice antipiretice
Procaină
Piromecaină
Anxiolitice
Trimecaină
Ferocal
Feroplex

Parafuncția mușchilor maseteri (bruxism)

Analgezice
Anxiolitice

Bolile articulației temporo-mandibulare

Antibiotice
Ampicilină
Benzilpenicilină sodică
Vipraxin
Hidrocortizon
Iodură de potasiu
Analgezice antipiretice
Procaină
Prednisolon
Timalină
Timogen
Anxiolitice

Stări urgente

Lipotimie

Camfor
Niketamidă
Cofeina-benzoat de sodiu

Colaps
Epinefrină
Cafeina-benzoat de sodiu
Fenilefrină
Hidrotartrat de norepinefrină
Șoc
Protoxid de azot
Analeptice
Hidrocortizon
Difenhidramină
Prometazină
Droperidol
Fenilefrină
Morfină clorhidrat
Norepinefrină hidrotartrat
Prednisolon
Trimeperidină
Fentanil

BIBLIOGRAFIE

1. Constantinescu I. Farmacologie pentru studenţii facultăţii stomatologie. Bucureşti. Infomedica, 2000, 400 p.
2. Cristea A. Tratat de farmacologie. Bucureşti: Editura medicală, 2012, 1332 p.
3. Diaconu E., Nechifor M. Antibiotice beta-lactamice. Editura Centralei de Medicamente. Bucureşti, 1988, 281 p.
4. Gonciar V., Scutari C., Cekman I., Gorceakova N. Farmacologie. Ch.: CEP Medicina, 2013, 543 p.
5. Ghicavâi V., Bacinschi N., Guşuilă Gh.. Farmacologie. Ed. a 3-a revăzută, Ch.: Tip. Centrală, 2010, 996 p.
6. Harchevici D.A. Farmacologie: Manual p-u stud. Ch.: Lumina, 2010, 774 p.
7. Ghicavîi V., Nechifor M., Sârbu S. et al. Farmacoterapia afecţiunilor stomatologice: (Ghid). – Ed. a 3-a, rev. şi compl. Chişinău: S.N., 2014, 624 p.
8. Fulga I. Farmacologie. Bucureşti: Editura Medicală, 2004, 656 p.
9. James Crosslands Lewis's. Pharmacology. Churchill Livingstone. Fifth Edition Edinburgh, London, 1990, 1360 p.
10. Lynn Wecker, Lynn Crespo, George Dunaway, Carl Faingold. Brody's Human Pharmacology. Elsevier, fifth edition, 2010, 720 p.
11. Matcovschi C., Safta V. şi al. „Ghid farmacoterapeutic". Chişinău, 2010, 1296 p.
12. Medicamentele - baza farmacoterapiei raţionale (sub redacţia prof. univ. V. Ghicavîi). Chişinău, 2013, 1248 p.
13. Nechifor M., Diaconu E. Actualităţi în chimioterapia antibacteriană, Ed.Timpul, Iaşi, 1999, 180 p.
14. Nechifor M., Vlase C. Progrese şi perspective în chimioterapia antibacteriană. Ed. Viaţa Medicală, Bucureşti, 2001, 206 p.
15. Nechifor M., Terapia antibacteriană, antifungică şi antivirală în Stomatologie. Ed. Glissando. Iaşi. 2001, 151 p.
16. Nechifor M. News in antiinfective therapy. Ed. Casa Cărţii de Ştiinţă, Cluj-Napoca 2005, 272 p.
17. Nechifor M. Farmacologie - Curs şi lucrări practice. Editura U.M.F. Iaşi, 1989, 438 p.
18. Nechifor M. Chimioterapia contemporană – realizările prezentului şi provocările viitorului, Viaţa Medicală, 2012, nr. 49, p. 8.
19. Nechifor M. Adverse drug reactions in hospital practice – a permanent challenge. 3rd Southeast European Conference on Chemotherapy and Infection, Dubrovnik, Croaţia, 2012, p. 24.
20. Nechifor M. The importance of PK/PD relationship for the adverse effects of

antiinfectives, Keynote session and symposia/International Journal of antimicrobial agents. 2013, p. 33-31.
21. Nechifor M. Prostaciclina şi tromboxanii. Bucureşti. Ed. Medicală, 1995, 199 p.
22. Nechifor M. Costuleanu M., Neughebauer B. Factorul de activare plachetară. Bucureşti. Ed. Medicală, 1996, 206 p.
23. Nechifor M. Lipoxine, hepoxiline şi izoprostani. Ed. Polirom, Iaşi, 1997, 165 p.
24. Nechifor M. Chimioterapia antibacteriană, antifungică şi antivirală actuală. Cluj-Napoca. Casa Cărţii de Ştiinţă, 2003, 415 p.
25. Nechifor M., Scutaru D. Farmacologia şi farmacoterapia sinapsei. Iaşi. Editura Venus, 2005, 189 p.
26. Nechifor M., Ciubotaru D.,Cuciureanu M. Farmacografie practică. Sedcom Libris. Iaşi, 2012, 111 p.
27. Parker K., Brunton L., Lazo J. Goodman and Gilman's. The pharmacological Basis of Therapeutics. XI-th edition. McGraw Hill New-York, Chicago, San Francisco. 2006, 1984 p.
28. Porr P., Nechifor M., Durlach J. Advances in Magnesium Research: New Data. Paris . John Libbey, 2006, 267 p.
29. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.P., Moore P.K. Pharmacology. 2012, seventh edition, 868 p.
30. Richard Finkel, Michelle Alexia Clark, Luigi X. Cubeddu Pharmacology. Fourth Edition. Lippincott, 2009, 603 p.
31. Stroescu V. „bazele farmacologice ale practicii medicale". (Vol. I, II) Bucureşti, „Editura medicală", 2004, 1448 p.
32. Vink R., Nechifor M. Magnesium in the Central Nervous System. Australia. Adelaide University Press, 2011, 342 p.